

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**inéditas**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudios conformacionales de glicales acetilados por  
espectroscopía de RMN**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Jorge Santoro Said**

**Madrid, 2015**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

BIBLIOTECA UCM



5300125975

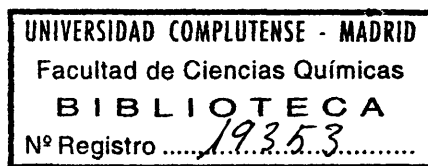
*Estudios conformacionales de glicales  
acetilados por espectroscopia de RMN*

MEMORIA

que para optar al grado de  
Doctor en Ciencias Químicas

presenta:

JORGE SANTORO SAID



Instituto de Química-Física "Rocasolano"

Madrid, abril de 1975

Este trabajo ha sido realizado en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear del Instituto de Química Física "Rocasolano", del C.S.I.C., bajo la dirección del Dr. D. Manuel Rico Sarompas, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

A todos aquellos que, de algún modo, han hecho posible la realización de esta Tesis hago extensivo mi reconocimiento, en especial a la Srta. Cristina López García por el interés y cuidado puestos en la realización de tareas anejas a este trabajo.

A lo largo de este trabajo he disfrutado de una Beca del "Plan de Formación de Personal Investigador". Mi agradecimiento al Organismo concesor de esta ayuda.

**A mis padres**

# INDICE

	pág.
INTRODUCCION .....	1
I.-FUNDAMENTOS TEORICOS	
I.1.-Análisis de espectros complejos ...	7
I.2.-Relaciones parámetro magnético- conformación molecular .....	16
I.3.-Equilibrios de interconversión en espectroscopía de RMN de alta resolución .....	22
I.4.-Métodos de cálculo en análisis con- formacional .....	26
I.5.-Tratamiento teórico de constantes de acoplamiento: Método de pertur- baciones finitas FP-SCF-MO .....	33
II.-PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS	
II.1.-Programas de cálculo	
II.1.1.-Análisis de espectros .....	39
II.1.2.-Geometría del anillo de dihidropirano .....	44
II.1.3.-Métodos mecánicos: Interac- ción entre átomos no enlazados	46
II.1.4.-Ajuste conjunto de acopla- mientos y magnitudes termodiná- micas de equilibrios de inter- conversión entre dos conformeros	49

II.2.-Análisis de espectros	
II.2.1.-Consideraciones generales...	53
II.2.2.-Preparación de muestras, espectrómetros y obten- ción de espectros .....	58
II.2.3.-Di-O-Ac-L-arabinal .....	59
II.2.4.-Di-O-Ac-D-xilal .....	65
II.2.5.-2-Ac-3,4,6-tri-O-Ac-D-glucal	71
II.2.6.-3,4,6-tri-O-Ac-D-glucal ....	75
II.2.7.-3,4,6-tri-O-Ac-D-galactal ..	80
II.2.8.-3,4,6-tri-O-Ac-D-allal .....	84
II.2.9.-3,4,6-tri-O-Ac-D-gulal .....	89
II.3.-Variación de los parámetros con la temperatura.	
II.3.1.-Consideraciones generales ..	95
II.3.2.-Sistemas de 6 espines .....	96
II.3.3.-Sistemas de 7 espines .....	102
III.-DISCUSION DE LOS RESULTADOS	
III.1.-Conformación molecular de glicales acetilados	
III.1.1.-Anillo de dihidropirano	
a) Intercambio o deformación Hipótesis iniciales .....	104
b) Elección de constantes de acoplamiento para las dos conformaciones de semi- silla, H1 y 1H .....	115

c) Energías libres de los equilibrios de inter- conversión conforma- cional $H_1 \rightleftharpoons 1H$ .....	125
d) Entalpías y entropías de los equilibrios de in- terconversión confor- macional $H_1 \rightleftharpoons 1H$ .....	129
e) Cálculos mecánicos .....	142
III.1.2.-Grupo acetoximetilo .....	146
III.2.-Acoplamiento protón-protón y cálcu- los FP-INDO	
III.2.1.-Sistemas modelo: aditividad	156
III.2.2.-Constantes geminales y vecinales: efecto de orien- tación y sustitución .....	159
III.2.3.-Constantes de acoplamiento de largo alcance: efecto de orientación y sustitución .	168
RESUMEN Y CONCLUSIONES .....	178
BIBLIOGRAFIA .....	188

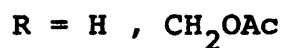
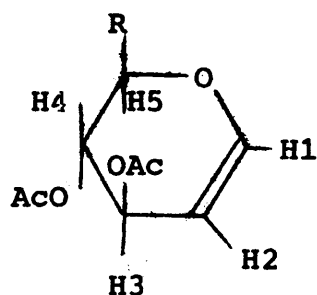
## INTRODUCCION

En el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) del Instituto de Química Física "Rocasolano" se incició hace unos años un trabajo de investigación, en colaboración con el Departamento de Química Médica del Centro Nacional de Química Orgánica, dirigido al estudio de la estructura molecular y conformación de compuestos análogos a los nucleósidos naturales. Estos compuestos son de gran interés desde el punto de vista farmacológico, por su potencial actividad en la quimioterapia del cáncer.

Dentro de esta línea de trabajo, se estudiaron los análogos de nucleósidos resultantes de la reacción de una base del tipo de la purina con un glicol, determinándose la conformación molecular que preferentemente adoptaban esos compuestos, lo que conducía, entre otras cosas, a resolver el problema de su identificación. No obstante, las conclusiones obtenidas acerca de la conformación molecular de esos compuestos eran de tipo cualitativo y pronto se puso de manifiesto la necesidad de llevar a cabo un estudio más profundo sobre una serie relacionada de compuestos modelo, con el objeto de resolver algunas cuestiones básicas que se utilizaban como hipótesis en la interpretación de los resultados obtenidos. Ello era especialmente necesario para el estudio de la conformación de unos análogos de nucleósidos, procedentes de la reacción mencionada, que con-



tienen un anillo de 2,3-dihidropirano y en los que la base se encuentra unida al carbono C3. Como serie completa de compuestos modelo se eligió la de los glicales acetilados, que se utiliza en la síntesis de estos análogos de nucleósidos, con lo que además podrían aclararse, en términos de su conformación, algunas diferencias observadas en lo que respecta a su comportamiento en dicha síntesis. La serie completa de glicales acetilados comprende 6 compuestos que pueden representarse por:



y los correspondientes isómeros en los que los grupos acetoxilo en carbonos C3 y C4 adoptan las distintas configuraciones posibles.

La determinación de conformaciones moleculares de compuestos orgánicos mediante la técnica de Espectroscopía de RMN está basada fundamentalmente en la existencia de relaciones entre las constantes de acoplamiento protón-protón y algunos parámetros geométricos relativos a los enlaces C-H que intervienen en el acoplamiento. La extracción, a partir del espectro, de los valores de las constantes de acoplamiento no es un problema trivial, y mucho menos en el

caso de las moléculas estudiadas en este trabajo, que constituyen sistemas de seis o siete espines, todos ellos acoplados en mayor o menor medida. La posibilidad de existencia de soluciones múltiples, correspondientes a distintos conjuntos de signos para los distintos acoplamientos es un factor adicional que viene a incrementar la dificultad del problema.

Al estudio de los espectros de RMN de estos compuestos hemos dedicado una gran cantidad de esfuerzo y de tiempo, y su análisis se ha extendido más allá de los límites estrictamente precisos para resolver los problemas conformacionales planteados. Ello responde a nuestro convencimiento de que la obtención de valores precisos para las constantes de acoplamiento en series completas, constituye una excelente base empírica para la contrastación de los esfuerzos teóricos que se realizan actualmente en torno a la descripción de dichos acoplamientos en términos de parámetros geométricos, así como de los efectos sobre ellos de la naturaleza y orientación de sustituyentes.

Un examen de los acoplamientos obtenidos a partir de los análisis conduce a determinar de modo inequívoco la conformación molecular que preferentemente adoptan estos compuestos, que resulta ser según los casos una de las dos conformaciones de semisilla que puede presentar el anillo de dihidropirano. Los acoplamientos obtenidos difieren, sin embargo, de los esperados para cada una de las conformaciones "puras" de semisilla, adoptando, en todos los casos,

valores intermedios. Este hecho puede interpretarse de dos modos: aceptar que dichos compuestos adoptan una sola conformación, cuya geometría se encuentra distorsionada respecto a la correspondiente conformación "estándar", o aceptar que estos compuestos se encuentran sufriendo un rápido equilibrio de interconversión entre las dos conformaciones "puras" de semisilla. Como es bien conocido, en este último caso el espectro de RMN muestra unos parámetros magnéticos correspondientes a una media de los de las dos conformaciones alternativas, ponderada de acuerdo con las poblaciones de equilibrio.

Este dilema era una de las cuestiones básicas que quedaba por aclarar en el estudio de las conformaciones moleculares de análogos de nucleósidos. Para solucionarlo, se abordó el estudio de los espectros de RMN de estos compuestos a distintas temperaturas. Si la hipótesis de la deformación es válida, los acoplamientos no deben variar con la temperatura y si lo es la hipótesis de la interconversión, los acoplamientos deben reflejar el cambio en la posición del equilibrio conformacional con la temperatura. Nuestros resultados del estudio de los espectros de RMN de los glicales acetilados a distintas temperaturas han permitido demostrar que la hipótesis válida es la segunda, proporcionando, además, los valores de los incrementos de entalpía y entropía de los correspondientes equilibrios de interconversión conformacional. Estos valores son de gran interés pues constituyen la base para poder discernir y

evaluar cuantitativamente los efectos e interacciones intramoleculares que fuerzan o impiden a una molécula adoptar una determinada conformación.

Este trabajo se ha completado con un estudio sobre la validez de los métodos mecánicos, normalmente utilizados en el cálculo de conformaciones moleculares, para predecir las conformaciones realmente adoptadas por estas moléculas y determinadas experimentalmente a partir de sus espectros de RMN. Por último, se han realizado cálculos de constantes de acoplamiento protón-protón por el método de perturbaciones finitas, dentro de la aproximación INDO de la teoría de orbitales moleculares, con el objeto de contrastar la eficacia de dicho método en predecir las dependencias de los acoplamientos respecto a la disposición estereoquímica de los enlaces por los que transcurren, y respecto a la naturaleza y orientación de los sustituyentes.

## **I.-FUNDAMENTOS TEORICOS**

### I.1.-Análisis de espectros complejos

Un experimento de RMN tiene como objeto la obtención de información de interés químico a partir del estudio de la interacción de espines nucleares con un campo magnético. Cuando se sitúa un sistema de espines nucleares en el seno de un campo magnético aquél adopta un conjunto de estados estacionarios descritos mecanocuánticamente por las funciones propias asociadas a cada estado. La disposición relativa de dichos estados estacionarios depende sólo de dos tipos de parámetros, desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento, los cuales dan cuenta del entorno electrónico de los núcleos y de las interacciones entre espines nucleares, respectivamente.

Por tanto, un espectro de RMN, consistente en una representación de la energía absorbida por el sistema frente a la frecuencia, puede ser estudiado mediante un operador Hamiltoniano que incluya sólo desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento. Aunque es posible expresar estos parámetros magnéticos en términos de coordenadas moleculares (coordenadas espaciales y de espín de los electrones) no es viable un cálculo preciso de dichos parámetros, ya que sus expresiones incluyen las energías de todos los estados moleculares excitados. Por ello la interpretación de los parámetros magnéticos en función de entidades más fundamentales puede hacerse tan sólo a partir de correlaciones empíricas o de cálculos semiempíricos aproximados.

El estudio de los espectros de RMN está, pues, encaminado a la obtención de valores precisos de los parámetros magnéticos, los cuales nos proporcionarán un mejor conocimiento de propiedades químico-físicas básicas de las moléculas analizadas y la base para establecer nuevas correlaciones empíricas o mejorar las existentes.

Salvo en casos sencillos no es posible extraer directamente los parámetros del espectro. Resulta necesario, pues, recurrir a métodos de ajuste que permitan la obtención de parámetros magnéticos precisos. Estos métodos se basan en la posibilidad de calcular el espectro de RMN asociado a un conjunto de parámetros magnéticos.

El espectro de RMN de alta resolución de un sistema de N espines puede estudiarse con el operador Hamiltoniano siguiente:

$$\hat{H} = \sum_i^N \nu_i \hat{I}_z(i) + \sum_{i < j}^N J_{ij} \hat{I}(i) \cdot \hat{I}(j) \quad \{1\}$$

donde  $\nu_i$  es la frecuencia de resonancia del núcleo  $i$  y  $J_{ij}$  la constante de acoplamiento espín-espín entre los núcleos  $j$  e  $i$ .  $\hat{I}(i)$  es el operador asociado con el vector momento angular del núcleo  $i$  e  $\hat{I}_z(i)$  el operador asociado con la proyección de dicho vector en la dirección del campo magnético  $H_0$ . El operador Hamiltoniano {1} queda expresado en unidades de frecuencia (Hz).

El cálculo del espectro de RMN asociado a un conjunto de parámetros magnéticos,  $\nu_i$  y  $J_{ij}$ , exige resolver la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo

$$\hat{H} \psi_k = v_k \psi_k \quad (k=1, 2, \dots, (2I+1)^N) \quad \{2\}$$

obteniendo los valores propios y las funciones propias del sistema.

Las funciones  $\psi_k$  pueden expresarse como combinaciones lineales de un conjunto completo de funciones de base. Un conjunto apropiado para describir el sistema lo forman las funciones  $\phi_1$  que se obtienen como productos de las funciones de espín de los núcleos individuales. Introduciendo en {2} la expresión  $\psi_k = \sum_1 C_{k1} \phi_1$  y aplicando el principio de variaciones se obtiene un sistema de ecuaciones que puede expresarse matricialmente como

$$\underline{H} \underline{S} = \underline{S} \underline{\Lambda} \quad \{3\}$$

siendo  $\underline{H}$  la matriz Hamiltoniana, cuyos elementos son

$H_{mn} = \langle \phi_m | \hat{H} | \phi_n \rangle$ ,  $\underline{S}$  la matriz de vectores propios y  $\underline{\Lambda}$  la matriz diagonal de valores propios. Basta con diagonalizar  $\underline{H}$  para obtener  $\underline{S}$  y  $\underline{\Lambda}$

$$\underline{S}^{-1} \underline{H} \underline{S} = \underline{\Lambda} \quad \{4\}$$

El problema queda reducido al cálculo de la matriz  $\underline{H}$  y a su diagonalización. Dada la expresión del operador Hamiltoniano {1} y las funciones de base utilizadas es posible establecer "a priori" cuál debe ser la estructura de la matriz  $\underline{H}$ , así como expresar sus elementos directamente a partir de las propiedades del momento angular (1,2)

La matriz  $\underline{H}$  estará factorizada en submatrices de acuerdo con los valores propios del espín total del sistema  $F_z$



$$F_z = \sum_i^N m_i \quad \{5\}$$

donde  $m_i$  es el número cuántico magnético del núcleo  $i$ . Además de esta factorización, en los casos de sistemas que contienen núcleos débilmente acoplados es posible una factorización de las submatrices resultantes. En efecto, estos casos pueden tratarse por teoría de perturbaciones de segundo orden, de lo cual se deduce que el número cuántico,  $m_x$ , del núcleo  $X$  débilmente acoplado es un buen número cuántico (3). Esto equivale a una factorización de cada una de las submatrices correspondientes a los distintos valores de  $F_z$  en submatrices asociadas a valores distintos de  $m_x$ . El espectro correspondiente a los demás núcleos puede considerarse como la suma de  $2I_x+1$  subespectros en los que las frecuencias de resonancia de los núcleos (el núcleo  $X$  no se incluye) fueran:

$$\nu_i^* = \nu_i + m_x J_{ix} \quad \{6\}$$

Esta aproximación cuando se aplica como técnica de análisis se denomina análisis subespectral.

En cuanto a la expresión de los elementos de la matriz Hamiltoniana es fácil comprobar que los elementos diagonales vienen dados por

$$H_{mm} = \sum_i^N \nu_i m_m(i) + \sum_{i < j}^N m_m(i) m_m(j) J_{ij} \quad \{7\}$$

y los elementos no diagonales por

$$H_{mn} = \frac{1}{2} J_{ij} \{ I(i) (I(i)+1) - m_m(i) m_n(j) \}^{1/2} \{ I(j) (I(j)+1) - m_m(j) m_n(i) \}^{1/2} \quad \{8\}$$

siendo nulos si no se cumplen las condiciones siguientes:

- a) Los valores de  $m$  cambian en sólo dos núcleos  $(i,j)$
- b) Las funciones  $\phi_m$  y  $\phi_n$  tienen asociado el mismo valor de  $F_z$

Una vez construída la matriz  $\underline{H}$ , su diagonalización nos permite conocer la matriz  $\underline{S}$  de vectores propios y la matriz  $\underline{\Lambda}$  de valores propios. Las frecuencias de las transiciones se calculan como diferencias entre términos de la matriz  $\underline{\Lambda}$ , teniendo en cuenta la regla de selección que limita las transiciones a aquellas en que  $F_z$  varía en sólo una unidad

$$\nu_{i \rightarrow j} = \Lambda_{ii} - \Lambda_{jj} \quad \{9\}$$

La intensidad de las transiciones se calcula mediante la expresión

$$I_{i \rightarrow j} = \{ \langle \psi_j | \sum_{l=1}^{N^*} I_x(l) | \psi_i \rangle \}^2 \quad \{10\}$$

Hasta aquí hemos descrito el cálculo del espectro de RMN correspondientes a unos valores de los parámetros magnéticos. El problema del análisis es el inverso: la obtención del mejor conjunto de parámetros magnéticos con significado físico que es consistente con el espectro.

Los métodos de análisis se basan en la comparación del espectro calculado a partir de un conjunto de parámetros de prueba con el espectro observado, lo que conduce a un sistema de ecuaciones que permite ajustar, mediante aproximaciones sucesivas, el conjunto de parámetros iniciales de modo que ambos espectros concuerden satisfactoriamente.

Los dos métodos más utilizados son debidos a Swallen y Reilly (4) y a Castellano y Bothner-By (5). El método de Swallen y Reilly se basa en el hecho de que un vector propio aproximado conduce a una corrección de orden mayor para un valor propio asociado. Los vectores propios aproximados se obtienen en unión con los niveles de energía experimentales para el cálculo de unos nuevos parámetros magnéticos que proporcionan unos niveles de energía más próximos a los experimentales así como unos nuevos vectores propios con los que se repite el proceso.

El método de Castellano y Bothner-By, que ha sido el utilizado fundamentalmente por nosotros, parte del hecho de que para entornos pequeños, el cambio en un parámetro,  $p_j$ , produce cambios lineales en las frecuencias de transición

$$\Delta v_i = \frac{\partial v_i}{\partial p_j} \Delta p_j \quad \{11\}$$

El problema del análisis espectral será, pues, encontrar los cambios que es necesario introducir en los parámetros de modo que las frecuencias de las transiciones observadas y calculadas coincidan

$$\sum_j \frac{\partial v_i}{\partial p_j} \Delta p_j = (v_{\text{obs}} - v_{\text{calc}})_i \quad \{12\}$$

La condición expresada por 12 debe aplicarse a todas las transiciones que se incluyen en el ajuste. Esta condición puede expresarse matricialmente como

$$\underline{DC} \underline{\Delta} = \underline{B} \quad \{13\}$$

donde  $\underline{DC}$  es la matriz de derivadas parciales,  $\underline{\Delta}$  el vector de correcciones a los parámetros y  $\underline{B}$  el vector de residuos.

Como generalmente se dispone de un número de transiciones muy superior al de incógnitas, el sistema de ecuaciones {13} está sobredeterminado. El procedimiento estándar de mínimos cuadrados consiste en formar las ecuaciones normales

$$\underline{DC}^t \underline{DC} \underline{\Delta} = \underline{DC}^t \underline{B} \quad \{14\}$$

en donde  $\underline{DC}^t \underline{DC}$  es una matriz real simétrica con determinante no nulo.

El sistema de ecuaciones {14} posee la solución  $\underline{\Delta} = 0$ , sólo si  $\underline{DC}^t \underline{B} = 0$ , es decir si todos los residuos de los observables son nulos. Si  $\underline{\Delta} \neq 0$  es necesario corregir el conjunto de parámetros y repetir el proceso. En la práctica la situación  $\underline{\Delta} = 0$  es inalcanzable debido a que los errores de medida en la frecuencia de las transiciones conducen a un conjunto de valores que no cumple la regla de las sumas y de los espaciados exactamente. Se interrumpe, por ello, el proceso de ajuste cuando la suma de los cuadrados de los residuos permanece casi fija en dos ciclos consecutivos.

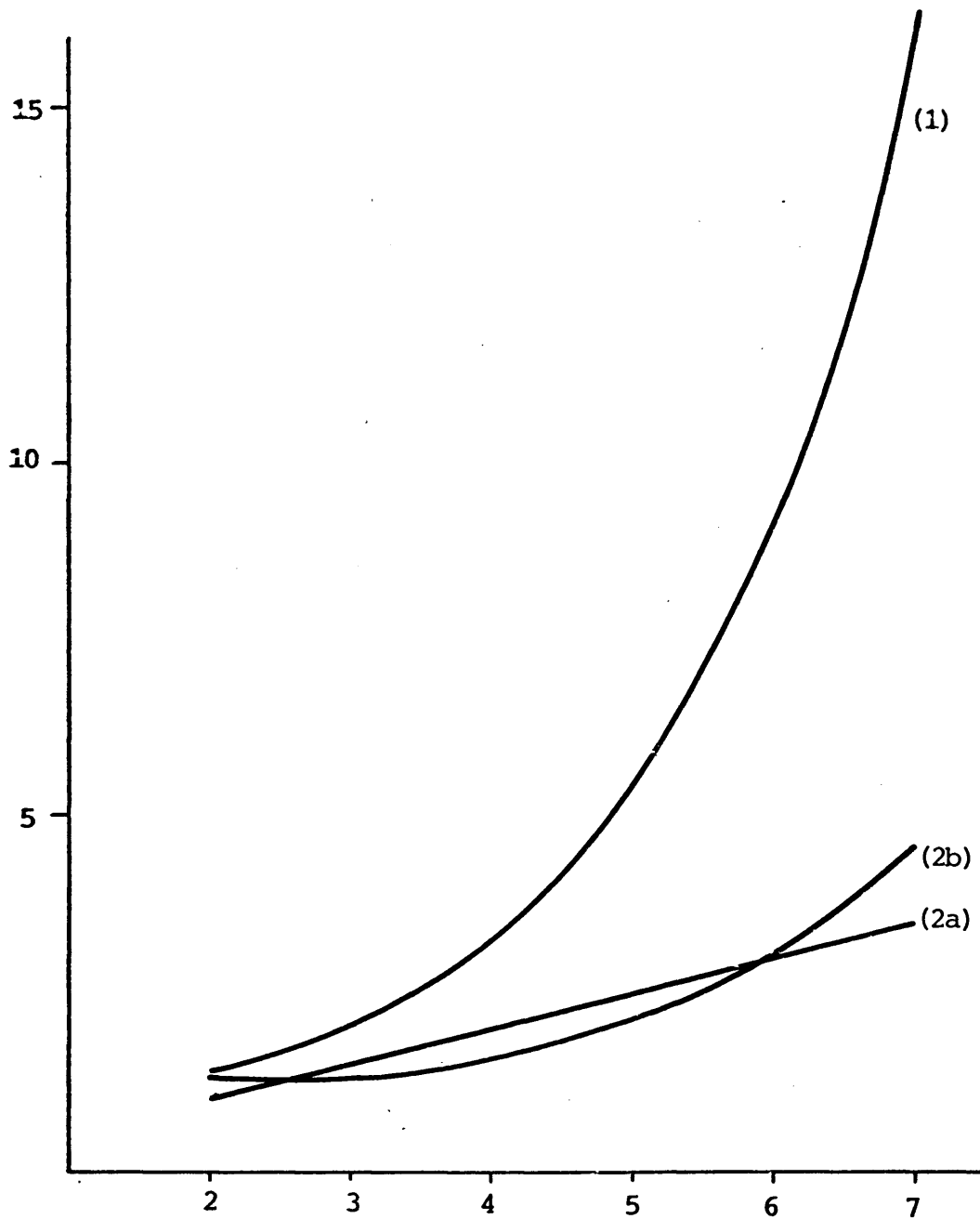


Figura 1. Representación del cociente ecuaciones/incógnitas frente al número de núcleos. (1) Método de Castellano y Bothner-By. (2) Método de Swallen y Reilly: (a) se refiere al ajuste para la obtención de niveles de energía y (b) al ajuste de los parámetros magnéticos.

El método de Castellano y Bothner-By presenta varias ventajas sobre el de Swallen y Reilly (6)

- a) Requiere sólo un ajuste minimocuadrático.
- b) Su formalismo matemático es más consistente.
- c) El número de ecuaciones planteadas es mayor, con lo que el problema está mejor determinado (ver Figura 1).
- d) El valor de los parámetros magnéticos converge en un número menor de ciclos, requiriendo menos tiempo de ordenador.
- e) Proporciona información acerca de la dependencia de las frecuencias calculadas, lo que simplifica el análisis.

## I.2.-Relaciones parámetro magnético-conformación molecular

En el apartado anterior hemos discutido cómo se realiza el análisis de espectros de RMN con objeto de obtener valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento. Allí comentamos que estos parámetros magnéticos daban cuenta del entorno electrónico de los núcleos y de las interacciones entre espines nucleares. Dada la dependencia de estos con la estructura y conformación molecular debe existir una relación entre estos parámetros magnéticos y estructura y conformación.

La sensibilidad de los desplazamientos químicos a los cambios estructurales resulta incuestionable. De hecho existen gran cantidad de relaciones empíricas de gran utilidad en elucidaciones o comprobaciones estructurales. La sensibilidad de los desplazamientos químicos a los cambios conformacionales es también muy grande si se comparan con la precisión con que pueden medirse. Sin embargo, las variaciones observadas en los desplazamientos químicos debidos a cambios conformacionales, reflejan una superposición de efectos de largo alcance cuya explicación teórica, o incluso su racionalización, no es abordable por el momento.

Las correlaciones entre las constantes de acoplamiento y la conformación molecular son conocidas en gran número de casos existiendo para ellas fundamentos teóricos razonablemente sólidos. Con objeto de efectuar una discusión inteligible de los factores de que dependen las constantes de acoplamiento discutiremos dichos factores

en primer lugar para las constantes de acoplamiento vecinales, que son las mejor estudiadas.

Existe una gran evidencia experimental de que los valores de las constantes de acoplamiento entre protones en posición alternada son menores que las correspondientes a posiciones trans. Asimismo, está experimentalmente comprobado que en compuestos cíclicos las constantes de acoplamiento axial-axial poseen valores considerablemente mayores que las constantes de acoplamiento axial-ecuatorial o ecuatorial-ecuatorial. Karplus (7) dió por primera vez una interpretación teórica de estos resultados, concluyendo que el acoplamiento entre protones unidos a carbonos  $sp^3$  adyacentes debe depender del ángulo diedro  $\phi$  según una expresión

$$^3J = A + B \cos \phi + C \cos 2\phi \quad \{15\}$$

obteniendo para el etano los valores 4Hz, -0,5 Hz y 4,5 Hz para A, B y C, respectivamente. Posteriormente (8), y ante un uso indiscriminado de la ecuación {15}, Karplus recalcó que los valores que se podían predecir con su ecuación debían ser considerados como una aproximación de orden cero, por lo que ésta era sólo capaz de predecir tendencias. En efecto, las constantes de acoplamiento vecinales en fragmentos orgánicos saturados dependen de una gran variedad de parámetros moleculares, entre los que se pueden destacar (7,9),

- 1) Ángulo diedro H-C-C-H
- 2) Distancias de enlace C-C



- 3) Angulos de enlace H-C-C
- 4) Vibraciones moleculares
- 5) Energías de excitación electrónica
- 6) Naturaleza y posición relativa de los sustituyentes

Las contribuciones de 4) y 5) son poco importantes y pueden considerarse nulas. Asimismo, las contribuciones de 2) y 3) sólo son apreciables para cambios grandes de distancias o ángulos de enlace, por lo que su interés en análisis conformacional es escaso. De todos modos es un hecho conocido que el incremento de la distancia C-C o de los ángulos de enlace H-C-C produce una disminución de la constante de acoplamiento. El parámetro molecular que mayor influencia tiene sobre el valor de las constantes de acoplamiento vecinales, exceptuando el ángulo diedro, es el 6). En efecto, la introducción de un sustituyente electronegativo debe producir un cambio en la hibridación y, como veremos en I.5, las constantes de acoplamiento dependen fundamentalmente del carácter s de los orbitales. Diversos autores han propuesto ecuaciones que dan cuenta de la influencia de la naturaleza del sustituyente tales como

$$^3J = (1-m\Delta x) (A+B \cos \phi + C \cos 2\phi) \quad \{16\}$$

donde  $\Delta x$  es la diferencia de electronegatividad entre el sustituyente y el hidrógeno y  $m$  un parámetro ajustable. Pachler (9) ha propuesto una ecuación que difiere ligeramente de la anterior

$$^3J = A + B \cos \phi + C \cos 2\phi + D \sin \phi + E \sin 2\phi \quad \{17\}$$

en que A, B, C, D y E son funciones lineales de la electronegatividad. Sin embargo, ninguno de los esquemas anteriores es capaz de dar cuenta del efecto de la orientación y configuración del sustituyente.

Los acoplamientos a través de más de tres enlaces químicos son conocidos normalmente como acoplamientos de largo alcance. Para fragmentos saturados son generalmente pequeños, pero poseen un gran interés estereoquímico debido a su gran estereoespecificidad. Así como las constantes de acoplamiento vecinales  $^3J_{HH}$  son siempre positivas no existen criterios fijos para conocer el signo de las constantes de acoplamiento de largo alcance. Se conocen valores positivos y negativos para ellas sin que hasta ahora se hayan encontrado leyes que rijan dichos cambios. Los efectos que influyen en su valor son variados, difíciles de estudiar y, por ello, poco conocidos. La única regla fija que se conoce se refiere al valor elevado de estas constantes cuando los protones que se emplean se encuentran formando parte de un fragmento plano en zig-zag. Existen otros muchos efectos que modifican el valor de dichas constantes, tales como la naturaleza y configuración de los átomos que se encuentran en el "camino" del acoplamiento y de los átomos adyacentes a los carbonos de los protones acoplados. Dada la complejidad de estas influencias no existe una racionalización de dichos efectos. En el Capítulo III de esta Memoria nosotros incluiremos una discusión de tal tipo para nuestros compuestos.

Aunque, como ya constatamos antes y explicaremos en I.5, la magnitud del acoplamiento depende fundamentalmente del carácter s de los orbitales, las constantes de acoplamiento de fragmentos insaturados muestran valores que no son atribuibles sólo al cambio de hibridación. Para tener en cuenta estos efectos es preciso considerar una correlación de espín entre electrones  $\sigma$  y  $\pi$ , que afectará a la correlación de espín entre electrones  $\sigma$  y los núcleos, responsable del acoplamiento. Esto supone un aumento en la correlación de espines y, como consecuencia de ello, un incremento de los valores de las constantes de acoplamiento en concordancia con el modelo vectorial de Dirac.

Entre las constantes de acoplamiento correspondientes a fragmentos insaturados mejor estudiadas y de mayor interés para nosotros se encuentra la constante de acoplamiento alílica. Esta constante de acoplamiento muestra también una gran estereoespecificidad, alcanzando valores más negativos cuando el enlace C-H del carbono alílico es normal al plano que contiene a los protones olefínicos y siendo prácticamente nula o incluso positiva para disposiciones coplanarias. Esta tendencia ha sido reproducida teóricamente utilizando descripciones del sistema basadas tanto en la teoría del enlace de valencia (10) como en la teoría de perturbaciones finitas en la aproximación semiempírica INDO (11). A pesar de los superiores resultados de este segundo método, no resulta posible un estudio teórico detallado del efecto de los sustituyentes debido a la sobreestimación de estos efectos, implícita en la parametrización del

esquema INDO.

En resumen podemos decir que las constantes de acoplamiento resultan de gran utilidad en análisis conformacional. Sin embargo, y debido a la gran cantidad de efectos que modifican su valor, no existen relaciones sencillas que permitan calcular distancias y ángulos de enlace así como ángulos de torsión. A pesar de que otras técnicas permiten un cálculo preciso de dichos parámetros geométricos la espectroscopía de RMN está considerada como la técnica más poderosa para estudios conformacionales en disolución. Esto es debido a que los resultados obtenidos por difracción de rayos X lo son para el estado sólido, por lo que no son transferibles a estados líquidos o gaseosos, y a que los métodos de difracción de electrones y de espectroscopía de microondas son sólo aplicables a compuestos orgánicos de bajo peso molecular, proporcionando valores de difícil análisis. Además la mayoría de los análisis conformacionales tienen como objeto la elucidación entre posibles conformaciones con constantes de acoplamiento bien diferenciadas, por lo que una estimación aproximada de ángulos de torsión resulta suficiente. Por último queremos hacer constar que las progresivas mejoras en los modelos mecanocuánticos utilizables hacen prever la posibilidad de estudios teóricos más completos que permitan mejorar el conocimiento actual del mecanismo de acoplamiento entre espines nucleares y una evaluación más completa de los efectos que influyen en su valor.

### I.3.-Equilibrios de interconversión en espectroscopía de RMN de alta resolución

Una de las aplicaciones químicas de interés de la espectroscopía de RMN es el estudio de los intercambios químicos. El rango de velocidades de reacción para las que esto es posible es moderadamente pequeño, pero incluye gran cantidad de cambios conformacionales de interés químico así como interacciones soluto-disolvente. Esta es una de las razones del éxito de la espectroscopía de RMN en el análisis conformacional.

En un proceso de interconversión conformacional los núcleos de cada molécula permanecen unidos y acoplados entre sí, pero cuando la molécula cambia de conformación el entorno magnético de cada núcleo varía. Como consecuencia de la interconversión conformacional cambiarán los parámetros magnéticos de los núcleos.

Los efectos de tales procesos sobre el espectro de RMN dependen fundamentalmente de la velocidad a que ocurren. Si el intercambio es lento dentro de la escala de tiempos de la RMN el espectro es una superposición de los espectros de las distintas especies. La intensidad de cada uno de los espectros es proporcional a la población de la especie a que corresponde. Si el intercambio es rápido el espectro es el correspondiente al entorno magnético medio de cada núcleo. Los parámetros magnéticos "efectivos", es decir los obtenidos del espectro, son una media ponderada de los parámetros magnéticos de las distintas

especies. Para velocidades de intercambio intermedias el espectro presenta líneas anchas, de cuya anchura puede obtenerse la velocidad de intercambio.

En el estudio de equilibrios de interconversión conformacional existen dos parámetros de particular interés: población de los conformeros en el equilibrio y la energía de activación del intercambio. La diferencia de entalpia entre conformeros puede calcularse a partir de la variación del primero de aquellos parámetros, población de los conformeros, con la temperatura.

El cálculo de la energía de activación del intercambio, que es uno de los parámetros termodinámicos de mayor interés, puede realizarse, desgraciadamente, en muy pocos casos. En efecto, los cálculos de este tipo se basan en la posibilidad de relacionar la constante de velocidad de la reacción con la energía de activación y el factor de frecuencia

$$K = K_0 e^{-E_a/RT}$$

La extracción de la constante de velocidad a partir de los espectros puede realizarse sólo en los casos de intercambio lento o en los casos de intercambio rápido si se conoce la diferencia de desplazamientos químicos entre estos conformeros. Esto supone que el cálculo de  $E_a$  puede realizarse sólo en aquellos casos en que es posible obtener experimentalmente los desplazamientos químicos de cada conformero.

En la mayoría de los casos, sin embargo, el espectro

observado en el rango de temperaturas de trabajo es siempre un espectro promedio. Como consecuencia de ello no es posible el cálculo de la energía de activación. El cálculo de la población de los confórmeros y de la diferencia de energía entre ellos resulta también complicado. En estos casos los parámetros observados pueden expresarse como

$$P^O = x P_A + (1-x) P_B \quad \{18\}$$

siendo  $P_A$  el valor del parámetro en el confórmero A ,  $P_B$  el valor del parámetro en el confórmero B y  $x$  y  $(1-x)$  las fracciones molares de cada confórmero.

Para aplicar la ecuación anterior necesitamos conocer los parámetros  $P_A$  y  $P_B$ . Los valores de estos parámetros se toman, en general, de compuestos considerados como modelo. Como estos valores son sólo aproximados los valores que se obtienen del estudio de distintos parámetros son diferentes. Por ello resulta importante la elección de los parámetros a los que se puede aplicar la ecuación {18}, así como disponer de un método de ajuste que permita efectuar una optimización.

La aplicación de la ecuación {18} debe hacerse sobre parámetros convenientemente elegidos. Deben excluirse automáticamente los desplazamientos químicos ya que sus variaciones se deben no sólo a variaciones en el equilibrio, sino también a efectos del disolvente. Resulta lógico excluir también todas las constantes de acoplamiento cuyo valor sea pequeño, dado que el error relativo que se comete en su determinación puede ser importante, así como todas

las constantes de acoplamiento poco sensibles al cambio de conformación.

Aún con una elección cuidadosa de valores modelo y de parámetros a considerar los valores obtenidos pueden mostrar discordancias importantes. Es necesario, en estos casos, recurrir a métodos de optimización que ajusten tanto las fracciones molares de los conformeros como los valores de sus parámetros magnéticos. Para efectuar una optimización de este tipo supondremos que:

- (1)  $P_A$ ,  $P_B$ ,  $\Delta H$  y  $\Delta S$  son independientes de la temperatura
- (2) la disolución es ideal
- (3) sólo existen dos conformeros

Teniendo en cuenta las condiciones anteriores la ecuación {18} se puede reescribir en la forma

$$P^O = P_B + \frac{P_A - P_B}{1 + \exp(-\Delta H/RT + \Delta S/R)} \quad \{19\}$$

Podemos, pues, calcular el valor de  $P^O$  para un conjunto de parámetros de prueba  $U$  ( $U = P_A^1, P_B^1, P_A^2, P_B^2, \dots, \Delta H, \Delta S$ ). Si disponemos de valores de parámetros observados  $P^O(T)$  para un número suficiente de temperaturas es posible efectuar un ajuste del conjunto  $U$  de modo que la desviación cuadrática media de los observables  $P^O$  sea mínima. Para ello puede seguirse el mismo formalismo matemático descrito en I.1. para el ajuste de espectros de RMN.



#### I.4.-Métodos de cálculo en análisis conformacional

Es bien sabido que la estructura, la energía y el comportamiento químico de las moléculas son propiedades relacionadas entre sí. Sin embargo, la relación entre geometría molecular y energía permanece difícil de descifrar, fundamentalmente en un sentido cuantitativo.

En teoría es posible el cálculo de la energía de una molécula en una conformación dada. En la práctica esto es inviable y se necesita recurrir a aproximaciones que hagan posible el cálculo sin perder demasiada precisión. A continuación describiremos los métodos de cálculo existentes, así como las aproximaciones que es necesario realizar.

Un primer método que permite el cálculo exacto de la energía de un conformero consiste en la resolución de la ecuación de Schrödinger. Este método permite también la optimización de la geometría supuesta para el conformero. Las complejidades inherentes a un cálculo de este tipo hacen que no sea posible realizarlo ni para moléculas pequeñas. Por ello se recurre a aproximaciones, que pueden encuadrarse en los tipos siguientes (12)

- (1) Cálculos SCF-LCAO-MO "ab initio" sin introducción de parámetros empíricos, bien sea siguiendo el esquema de Hartree-Fock monoeléctrico, bien sea introduciendo la correlación.
- (2) Tratamientos mecanocuánticos semiempíricos a varios niveles: Métodos SCF semiempíricos, métodos CNDO, INDO, ...

Los métodos del tipo (1) son los que poseen una mayor solidez física y son los empleados cuando se desea estudiar el origen físico de las barreras de potencial así como obtener valores explicables en términos de procesos físicos fundamentales.

Los métodos del tipo (2) proporcionan resultados con menos esfuerzo que los del tipo (1), pero a costa de perder parte del significado físico y conducir en ocasiones a resultados equívocos.

Ambos tipos de métodos requieren una optimización de la geometría, lo que se traduce en un gran esfuerzo de cálculo y, consecuentemente, en la utilización de grandes tiempos de ordenador. A medida que la molécula que se trata crece en tamaño el número de variables geométricas a ajustar crece muchísimo, no justificándose el esfuerzo que requiere el método cuando se utiliza como técnica auxiliar.

Otro método que permite el cálculo de la diferencia de energía entre conformeros, así como de las diversas contribuciones a ésta, se basa en la existencia de un análisis vibracional completo. Con objeto de ilustrar las dificultades que se encuentran cuando se pretende utilizar este método vamos a exponer sus fundamentos teóricos (ver 13).

En el caso de un equilibrio entre dos conformeros la constante de equilibrio  $K$ , dada por la razón de las poblaciones de ambos conformeros, está relacionada con  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  por

$$K = e^{-\Delta G^\circ / RT} \quad \{20\}$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad \{21\}$$

Los valores de  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  son fácilmente relacionables con la diferencia de entalpía a  $0^\circ K$ ,  $\Delta E_0^\circ$ , y con las funciones de partición de ambos conformeros,  $Q_a$  y  $Q_e$ .

En un gas ideal la función de partición se puede factorizar en un producto de contribuciones traslacionales, rotacionales, vibracionales, electrónicas y nucleares. En un equilibrio las contribuciones traslacionales, electrónicas y nucleares deben ser las mismas para ambos conformeros. Obtenemos, pues, las expresiones

$$\Delta H^\circ = \Delta E_0^\circ + RT^2 \frac{\partial \ln(Q_e/Q_a)}{\partial T} \quad \{22\}$$

$$\Delta S^\circ = R \ln(Q_e/Q_a) + RT \frac{\partial \ln(Q_e/Q_a)}{\partial T} \quad \{23\}$$

en las que sólo hacen falta considerar las contribuciones rotacionales y vibracionales a  $Q_e$  y  $Q_a$ .

Las expresiones anteriores nos conducen a

$$\Delta G^\circ = \Delta E_0^\circ - RT \ln(Q_e/Q_a) \quad \{24\}$$

Basta conocer las contribuciones vibracionales y rotacionales a las funciones de partición, así como la población de ambos conformeros en el equilibrio para el cálculo de todas las variables termodinámicas asociadas con éste y su explicación en términos de valores de entropía y entalpía.

La dificultad principal en la aplicación del método la constituye la realización del análisis vibracional completo. Este tipo de análisis, de por sí laborioso, se complica por la existencia de los dos confórmeros. Es necesario asignar las bandas de los espectros IR y Raman no sólo a vibraciones normales, sino también a qué confórmero pertenece cada vibración, para lo que no se posee ningún criterio de intensidades relativas. Asimismo, las vibraciones cuya asignación es más problemática, las de baja frecuencia, son las que más contribuyen a la función de partición vibracional. Por último, es necesario hacer constar que todo el tratamiento anterior es válido para la fase gaseosa y su aplicación a una disolución constituye una aproximación que no siempre es válida.

Dadas estas dificultades los valores experimentales de  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  no suelen ser obtenidos por este método. Un estudio experimental que lleva a resultados razonablemente buenos sin tanto esfuerzo es el que puede realizarse por RMN. Para ello se determina la constante de equilibrio  $K$ , a varias temperaturas. Suponiendo que las contribuciones de la derivada de la función de partición a  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  son pequeñas puede hacerse un ajuste minimocuadrático para obtener  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$ . Por último, si existe un análisis vibracional suficientemente bueno, puede estudiarse los valores obtenidos en función de éste y evaluar  $\Delta E_0^\circ$ .

Un método de cálculo, que puede considerarse en cierto modo como una aproximación al método basado en el

análisis vibracional es el que se describe a continuación. En esta aproximación se considera a una molécula como un sistema de partículas sometidas a fuerzas clásicas. La diferencia de energía entre conformeros puede ser estimada a partir de la mecánica clásica, evitando la complejidad de los cálculos mecanocuánticos o del análisis vibracional. La energía de tensión de una molécula se considera como la suma de cuatro componentes (14)

$$E = E_r(r) + E_\theta(\theta) + E_\phi(\phi) + E_{ne}(d) \quad \{25\}$$

siendo  $E_r$  y  $E_\theta$  las energías debidas a deformaciones de las longitudes de enlace y de ángulos de enlace (tensión de B  yer), computables usando la ley de Hooke;  $E_\phi$ , energía de torsión o tensión de Pitzer, mediante una ley de coseno y  $E_{ne}$ , energía de interacción de no enlace, mediante un potencial de tipo Lennard-Jones o de tipo Buckingham. La diferencia de energía entre conformeros será la diferencia entre sus energías de tensión.

La artificialidad del modelo resulta evidente. La partición de energía constituye una aproximación drástica, ya que  $r, \theta, \phi$  y  $d$  no son coordenadas normales, sino un conjunto redundante de coordenadas internas (14). Además de ello, que conduce a considerar algunas interacciones más de una vez, se ignoran los términos cruzados en la ecuación {25} a pesar de que algunas constantes de fuerza de interacción poseen valores elevados.

Para efectuar el cálculo de la energía de tensión

de un conformero es necesario disponer de un conjunto de parámetros geométricos libres de tensión así como de un buen conjunto de constantes de fuerza. Esta es la dificultad con que se enfrenta el método. En efecto, dado que no existe ninguna molécula libre de tensión, la elección de parámetros geométricos libres de tensión será arbitraria. La descripción de los campos de potencial de moléculas distintas con un conjunto de constantes de fuerza común, que podría parecer artificiosa, es una aproximación aceptable, ya que en ella se basa el método conocido como "overlay-field" con el que Califano (15) ha reproducido aceptablemente los espectros de vibración de un gran número de hidrocarburos.

Las dificultades encontradas en la elección de parámetros libres de tensión obligan a replantear el método de cálculo. La solución dada al problema consiste en elegir una forma para las funciones que intervienen en la ecuación {25} y calibrar los parámetros que intervienen en ellas usando datos experimentales para un conjunto de compuestos. Una observación necesaria es la de que las distancias y ángulos libres de tensión así obtenidos no son más que parámetros ajustables, significativos sólo en los cálculos en que se utilizan, y cuya relación con distancias y ángulos debe hacerse con muchas precauciones.

Las razones del éxito de este esquema computacional deben atribuirse a que su utilización para la evaluación de la energía conformacional de una molécula constituye en

gran número de casos una interpolación. En los casos en que se realiza una extrapolación, los resultados obtenidos deben ser examinados cuidadosamente. Si en estos casos la concordancia con los valores experimentales es satisfactoria, se habrá comprobado la posibilidad de ampliar el rango de aplicabilidad de la ecuación utilizada. En caso contrario pueden modificarse ligeramente los parámetros utilizados hasta encontrar una buena concordancia. En este caso se dispondrá de una nueva ecuación, derivada de la primitiva, y cuyo rango de aplicabilidad es distinto del de ésta.

## I.5.-Tratamiento teórico de constantes de acoplamiento:

### Método de perturbaciones finitas FP-SCF-MO

En la sección I.1. hemos escrito un Hamiltoniano para un sistema de N espines nucleares, en el que se incluían los efectos de apantallamiento químico y de acoplamiento indirecto de los espines nucleares. En esta sección discutiremos cuáles son los términos que dan origen al acoplamiento e ilustraremos cómo es posible escribir fórmulas que permitan el cálculo teórico de las constantes de acoplamiento indirecto.

Escribiendo el Hamiltoniano para un conjunto de electrones que se encuentran sometidos a la influencia de campos eléctricos y magnéticos originados por los núcleos y de un campo magnético externo y seleccionando los términos que dependen de las coordenadas de los espines nucleares aparecen tres términos responsables del acoplamiento (16):

- (1) Interacción de los electrones, como partículas cargadas en movimiento, con el campo magnético originado por los momentos magnéticos nucleares
- (2) Interacción directa dipolo-dipolo entre los electrones y los núcleos
- (3) Término de contacto de Fermi, que da cuenta de la interacción entre el dipolo eléctrico y el nuclear en el núcleo.



Dado que el acoplamiento entre espines nucleares es una propiedad de segundo orden que distorsiona la distribución electrónica debe ser estudiado mediante un tratamiento de variaciones o de perturbaciones (17). En este tratamiento no es necesario incluir el término (2) ya que en espectroscopía de RMN de alta resolución se promedia a cero. Efectuando un tratamiento con los otros dos términos se comprueba que la contribución más importante es la debida al término de contacto, por lo que generalmente es el único término considerado (18).

Dada la complejidad matemática y la dificultad en la elección de funciones de onda de prueba se han realizado pocos cálculos de constantes de acoplamiento mediante un tratamiento de variaciones, y los que se han hecho lo han sido para moléculas pequeñas. Prácticamente todos los métodos de cálculo existentes se basan en un tratamiento de perturbaciones de segundo orden, necesario para considerar los dos núcleos que interaccionan. Con un tratamiento de este tipo se llega a la siguiente expresión para la constante de acoplamiento reducida

$$K_{AB} = -\left(\frac{8}{3}\pi\right)^2 \left(\frac{8}{3}\beta^2\right) \sum_n \frac{\langle 0 | \sum \delta(r_{KA}) \hat{S}_K | n \rangle \langle n | \sum \delta(r_{KB}) \hat{S}_K | 0 \rangle}{E_n - E_0} \quad \{26\}$$

donde  $\beta$  es el magnetón de Bohr,  $\langle 0 |$  la función de onda del estado fundamental de energía  $E_0$ ,  $\langle n |$  la función de onda del estado excitado  $n$ , de energía  $E_n$ ,  $\delta(r_{KA})$  y  $\delta(r_{KB})$  son funciones delta de Dirac y  $\hat{S}_K$  el operador asociado con el vector de espín del electrón  $K$ . La cons-

tante de acoplamiento,  $J_{AB}$ , se encuentra relacionada con la constante de acoplamiento reducida,  $K_{AB}$ , por la expresión

$$J_{AB} = \frac{\hbar}{2\pi} \gamma_A \gamma_B K_{AB} \quad \{27\}$$

Los cálculos teóricos de las constantes de acoplamiento a partir de la ecuación {26} se han llevado a cabo siguiendo tanto la aproximación de orbitales moleculares (19) como la de enlace de valencia (20). La forma primitiva de ambos tratamientos sustituía la diferencia  $E_n - E_0$  por una energía de excitación promedio,  $\Delta E$ , con objeto de evitar el problema de su falta de conocimiento. Esto lleva a una arbitrariedad en la elección del valor de  $\Delta E$  utilizado en los cálculos. Otras dificultades que aparecen son debidas a que los errores en los valores de  $J_{AB}$  pueden ser grandes en el tratamiento de enlace de valencia debido a la cancelación de términos importantes de distinto signo y a que el método de Mc Connell, basado en un tratamiento de orbitales moleculares conduce siempre a constantes de acoplamiento positivas.

Posteriores desarrollos del método de orbitales moleculares debidos a Pople y Santry (21) y a Barfield (22) mejoran los resultados del tratamiento de Mc Connell, dando resultados comparables a los del método de enlace de valencia, pero sin conseguir que la concordancia entre los valores calculados y los experimentales fuera buena.

El método de las perturbaciones finitas, propuesto

por Pople (17, 23) ha supuesto un gran desarrollo en el cálculo teórico de constantes de acoplamiento y aparece como muy prometedor en el estudio teórico de relaciones entre las constantes de acoplamiento y la estructura molecular obtenidas empíricamente. En este método el cálculo de las constantes de acoplamiento se basa en la utilización de funciones de onda que son autoconsistentes en presencia de la interacción de contacto entre los espines nucleares y electrónicos, dada por

$$h_B = \frac{8\pi}{3} \beta \mu_B S_B^2(0) \quad \{28\}$$

en donde  $\mu_B$  es el momento magnético nuclear del núcleo B y  $S_B^2(0)$  la densidad orbital S en el núcleo B. Con tal perturbación la constante de acoplamiento entre los núcleos A y B viene dada por

$$K_{AB} = \left(\frac{8\pi}{3}\right)^2 \beta^2 S_A^2(0) S_B^2(0) \frac{\partial}{\partial h_B} \left\{ \rho_{SA,SA}(h_B) \right\}_{h_B=0} \quad \{29\}$$

Aplicando el método de las diferencias finitas, la ecuación anterior se simplifica a

$$K_{AB} = \left(\frac{8\pi}{3}\right)^2 \beta^2 S_A^2(0) S_B^2(0) \left\{ \rho_{SA,SA}(h_B) / h_B \right\} \quad \{30\}$$

donde  $\rho_{SA,SA}(h_B)$  es el elemento diagonal de la matriz de densidad de espín correspondiente al orbital  $S_A$  centrado en el núcleo A.

Los cálculos basados en el formalismo anterior se realizan utilizando funciones LCAO-SCF, generalmente en la aproximación INDO, cuya principal ventaja radica en la in-

clusión de las integrales de interacción de un centro.

Puesto que, como se desprende de la ecuación {30} , las matrices de densidad de espín deben ser bien conocidas para el cálculo de constantes de acoplamiento es necesario cambiar el criterio de convergencia del método SCF. En lugar de utilizar como requerimiento de terminación del cálculo la convergencia de la energía se utiliza el criterio de que la desviación cuadrática media entre dos matrices de densidad sucesivas sea menor que un valor dado, normalmente  $10^{-8}$  ó  $10^{-9}$ .

## **II.-PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS**

## II.1.-Programas de cálculo

### II.1.1.-Análisis de espectros

Los cálculos descritos en I.1. son realizados por el programa LAOCOON (Least-Square Adjustment of Calculated on Observed NMR spectra) (24). Nosotros adoptamos la tercera versión del programa, conocida como LAOCN3, de modo que fuera posible su utilización en el ordenador IBM 7090 del C.C.U.M. (Centro de Cálculo de la Universidad de Madrid), en el IBM 360 del Centro de Cálculo Electrónico del C.S.I.C. y en el Univac 1108 del Centro de Proceso de Datos del Ministerio de Educación y Ciencia. Asimismo se hicieron varias modificaciones en el programa de modo que su utilización fuera más racional.

La primera modificación realizada, que no afecta para nada a la bondad del ajuste o a la información que proporciona el programa, consistió en identificar las transiciones por la numeración de los niveles de energía que conectan. Esto nos permitió utilizar exactamente los mismos datos para realizar los ajustes con un programa de cálculo basado en el formalismo de Swallen y Reilly y comparar ambos métodos. Además de ello permite formar más rápidamente las ecuaciones normales {14}.

La segunda modificación fué la introducción de pesos en el ajuste. Esta modificación, que sí debe afectar a la solución obtenida por el programa, parece no sólo conveniente, sino necesaria. En efecto, los errores en la medida de las frecuencias de las transiciones varían mucho

con la relación señal/ruido y con la proximidad de otras transiciones. No debe, por ello, darse la misma importancia en el ajuste a todas las transiciones asignadas. La introducción de pesos nos obligó a modificar la subrutina que forma las ecuaciones normales.

El cálculo e impresión de la matriz de derivadas parciales de las frecuencias calculadas con respecto a todos los parámetros magnéticos es, sin lugar a dudas, la modificación más importante del programa, debido a su gran utilidad en los pasos previos a la asignación. El disponer del jacobiano permite, en los casos en que la concordancia entre el espectro observado y el calculado no es satisfactoria, modificar los parámetros iniciales sin tener que recurrir al cálculo del espectro correspondiente a varios conjuntos de parámetros. El ahorro de tiempo es considerable, pero la ventaja fundamental estriba en que el estudio de las modificaciones a realizar resulta más simple. Además de ello, en casos favorables es posible deducir del estudio de la matriz de derivadas parciales el signo de alguna de las constantes de acoplamiento.

El programa LAOCOON puede utilizarse en dos modalidades. En la modalidad no iterativa realiza el cálculo del espectro de RMN asociado con un conjunto de parámetros magnéticos de acuerdo con el formalismo matemático descrito en I.1. El programa, cuyo diagrama de flujo se muestra en la Figura 2, opera como se describe a continuación. Comienza leyendo el número del caso, el número de núcleos, el nom-

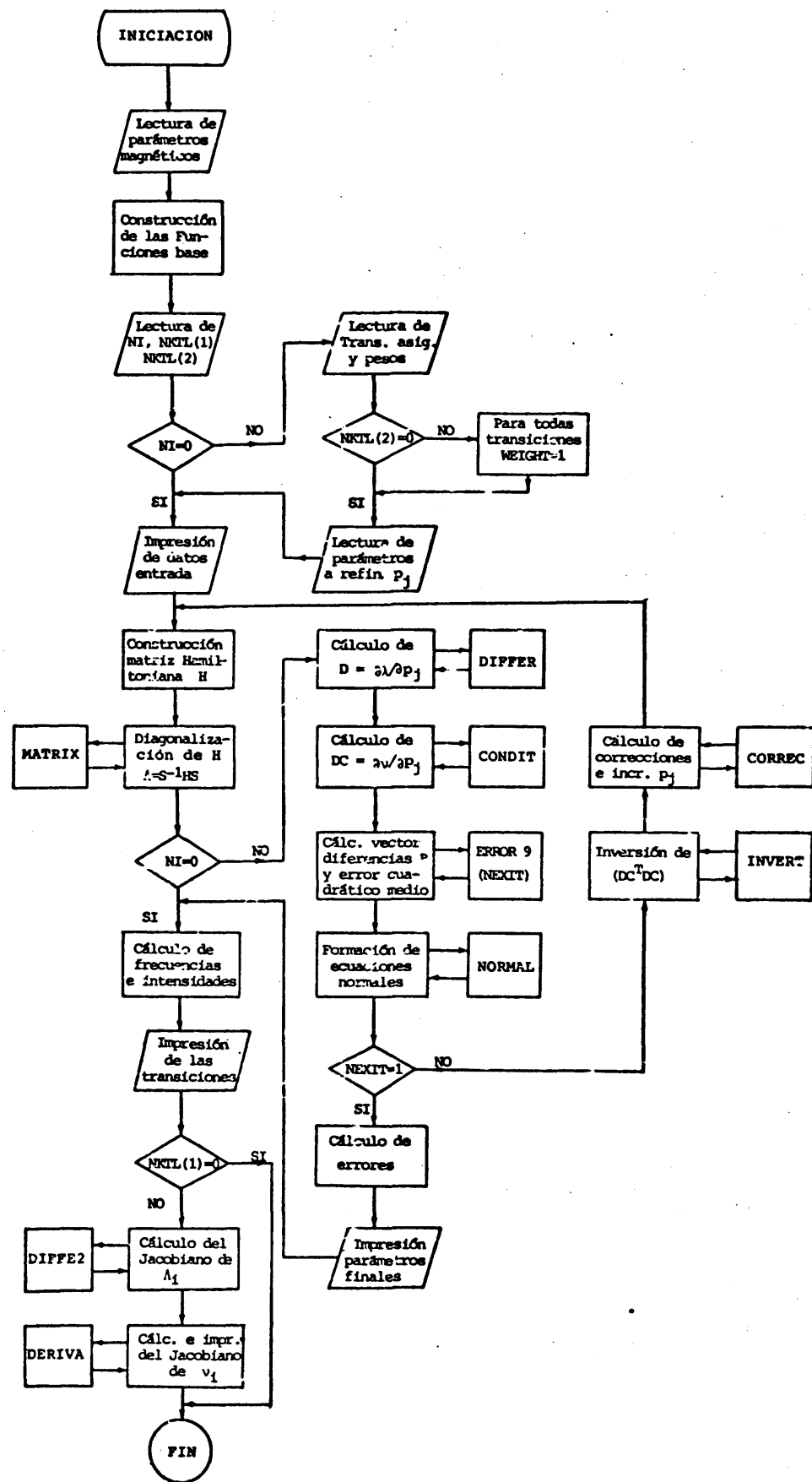


Figura 2. Diagrama de flujo del programa LAOCOON



bre del caso a tratar, el intervalo de frecuencias en que estamos interesados, la intensidad mínima a imprimir y el conjunto de parámetros magnéticos. A continuación construye las funciones de base  $\phi_1$ , que archiva en la matriz  $F_z$  (una función por fila). Lee después un conjunto de variables de control que le indican que el cálculo no es iterativo y si debe imprimir o no el jacobiano de las transiciones.

Terminada la sección de entrada de datos el programa inicia los cálculos. Construye la matriz Hamiltoniana de acuerdo con {7} y {8} y la diagonaliza siguiendo el método de Jacobi (25), realizando dicha diagonalización submatriz a submatriz con objeto de ahorrar tiempo de cálculo. Una vez obtenidas la matriz de valores propios  $\underline{\Lambda}$  y la de vectores propios  $\underline{S}$ , se calculan las frecuencias e intensidades de las transiciones según {9} y {10}. A continuación viene la sección de salida de información. Se imprimen todos los datos obtenidos (excepto las variables de control) y una tabla de transiciones. Dicha tabla contiene las transiciones cuya frecuencia se encuentra dentro del rango seleccionado y cuya intensidad es superior al mínimo especificado. Para cada transición se imprime la numeración de los dos niveles de energía que conecta, su frecuencia y su intensidad. Por último se calcula e imprime el jacobiano de las transiciones si se ha especificado así en los datos. Tras ello se transfiere el control a la sección de entrada de datos para tratar otro caso.

Después de que se ha realizado el cálculo no iterativo, si el espectro calculado es de apariencia análogo al observado, se procede a la asignación y se realiza el cálculo iterativo. El programa necesita idénticos datos que para el cálculo no iterativo, con la excepción de la primera variable de control, que ahora especifica el número máximo de iteraciones que se deben realizar. Además deben introducirse como datos las transiciones observadas, identificadas por el número de los dos niveles de energía que conectan y la frecuencia observada, el peso de cada transición (si es 1 puede dejarse en blanco) y los parámetros a modificar.

Al igual que en el cálculo iterativo el programa construye y diagonaliza la matriz Hamiltoniana. Calcula después la derivada de los niveles de energía con respecto a los parámetros a modificar, la matriz DC de derivadas de las transiciones y el error cuadrático medio de las frecuencias. Imprime este valor y comprueba si ha realizado ya todas las iteraciones o si el error cuadrático medio no ha disminuido en más de un uno por ciento con respecto a la iteración anterior, en cuyo caso se transfiere el control a la sección de salida de la información. En caso contrario se construyen las matrices  $(\underline{DC}^t \underline{DC})$  y  $\underline{DC}^t \underline{B}$  y se obtienen las correcciones a los parámetros de acuerdo con

$$\underline{\Delta} = (\underline{DC}^t \underline{DC})^{-1} \underline{DC}^t \underline{B} \quad \{31\}$$

Se incrementan los parámetros en los valores dados por el vector  $\underline{\Delta}$  y se repite el proceso.

Como válida el programa da los datos de entrada al igual que en el cálculo no iterativo y además:

- (1) Lista de los parámetros a modificar
- (2) Error cuadrático medio de las frecuencias en cada iteración
- (3) Tabla con los valores óptimos de los parámetros magnéticos
- (4) Tabla con los errores probables de los parámetros magnéticos
- (5) Una tabla de transiciones que para cada transición contiene el número de los dos niveles de energía que conecta, la frecuencia experimental (si se trata de una de las transiciones asignadas), la frecuencia calculada, la intensidad calculada y el error de ajuste y el peso de la transición (si se ha dado una frecuencia experimental).

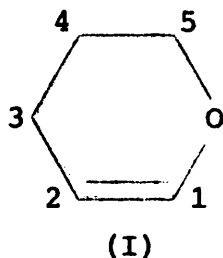
Como en el cálculo no iterativo puede obtenerse también el jacobiano de las frecuencias de las transiciones calculadas.

#### II.1.2.-Geometría del anillo de dihidropirano

El cálculo de la geometría de ciclos ha sido desde siempre un problema, al que para la mayoría de los casos no se le ha encontrado una solución satisfactoria. En ciclos simétricos de hasta seis eslabones es posible encontrar relaciones sencillas que permitan el cálculo de las coordenadas

atómicas (26). Sin embargo, cuando dichos ciclos poseen tensión el problema resulta en ocasiones insoluble, no siendo posible cerrar el ciclo a no ser que se distorsionen las distancias de enlace o los ángulos de enlace o ambos a la vez. Estas distorsiones se realizan de un modo arbitrario, por lo que los valores calculados para las coordenadas atómicas del ciclo no coinciden bien con las obtenidas por métodos tales como la espectroscopía de microondas (Véase, por ejemplo (26) y (27)).

Nuestro caso, el cálculo de las coordenadas atómicas del ciclo de dihidropirano (I), presentaba junto al problema de carencia de simetría, que no nos permitía escribir relaciones sencillas para sus coordenadas atómicas, tensiones que no nos permitían cerrar el ciclo sin distorsionar los parámetros de enlace



Para el cálculo de la geometría utilizamos los valores dados en la bibliografía para el eter metil-vinílico (28). Esto nos proporcionó las coordenadas de los cuatro átomos que se encuentran en un plano (O-C1-C2-C3). A continuación se cerró el ciclo dejando fijas las distancias C3-C4 y C5-O, así como los ángulos C2C3C4 y C5OC1. Para ello se comenzó situando los átomos C4 y C5 en el

plano. A continuación se efectuaron giros alrededor de los enlaces C2-C3 y C1-O de modo que los átomos C4 y C5 se encontraran uno por debajo y otro por encima del plano y a una distancia igual a la distancia C-C estándar. De entre todas las soluciones halladas se eligió aquella que mostraba una desviación cuadrática media de los ángulos C3C4C5 y C4C5O con respecto a los valores estándar que era mínima. Los sustituyentes se supusieron en el plano bisector del ángulo formado por el átomo de carbono al que están unidos y los contiguos a él y formando ángulos tetraédricos entre sí, salvo para los protones unidos a C1 y C2 en que tomaron los valores dados en (28). Todos los cálculos descritos fueron realizados mediante programas de ordenador escritos por nosotros.

Obviamente, la geometría así calculada, es arbitraria ya que nuestros criterios para obtenerla son arbitrarios. Los resultados obtenidos a partir de ella, si bien deben ser tenidos en cuenta, deben ser analizados con precauciones, esperando que en algunos casos sean incapaces de predecir correctamente los hechos experimentales.

### II.1.3.-Métodos mecánicos. Interacciones entre átomos no enlazados

Como vimos en I.4. la energía conformacional de una molécula puede considerarse como la suma de los términos que dan cuenta de la energía de tensión de enlace, de tensión angular, de torsión y de interacción entre átomos no enlazados.

En nuestro caso hemos supuesto que la energía de tensión de enlace y de tensión angular es la misma para ambos conforméromos, es decir que un cambio conformacional no supone cambios en las distancias o ángulos de enlace, lo que parece razonable. Con objeto de simplificar los cálculos no hemos incluido tampoco la energía de torsión, ya que parece lógico pensar que no deben diferir apreciablemente de un conforméromo a otro. El único término que hemos evaluado en nuestros cálculos ha sido el de interacción entre átomos no enlazados, método utilizado por Pauncz y Ginsburg (29).

Entre el gran número de funciones potenciales de interacción entre átomos no enlazados nosotros hemos seleccionado la debida a Kitaigorodsky (30), que ha proporcionado resultados satisfactorios en el estudio de monosacáridos saturados (31, 32)

$$V(r_{ij}) = 30100 \exp(-13Z) - 0,14/Z^6 \quad \{32\}$$

donde  $Z=r_{ij}/r_0$ , siendo  $r_0$  la distancia de equilibrio entre los átomos que interaccionan. Para la evaluación de la energía de interacción entre átomos no enlazados escribimos un programa de ordenador. Con objeto de efectuar una descripción fácilmente comprensible de cómo opera el programa nos ceñiremos a un caso concreto, el del D-galactal.

El programa comienza leyendo un conjunto inicial de coordenadas atómicas y un conjunto de subíndices que indiquen qué enlaces sencillos carecen de simetría cónica (C3-O2; C4-O3; C5-C6; C6-O4), así como qué átomos varían

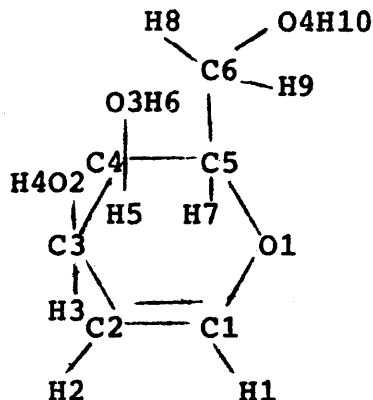


Figura 3. Representación esquemática del D-galactal

sus coordenadas atómicas al variar el ángulo diedro de rotación alrededor de dichos enlaces (en nuestro ejemplo: H4, H6; H8, H9, H10 y O4, H10). En primer lugar se calcula la posición de H4 correspondiente a la energía mínima mediante giros del enlace O2-H4 alrededor del enlace C3-O2 a intervalos de  $30^\circ$  y calculando la energía de interacción en cada caso. A continuación se gira O3-H6 alrededor de C4-O3 con objeto de calcular la posición de energía mínima de H6, utilizando para H4 las coordenadas atómicas obtenidas antes. Mediante procesos similares, se calculan las coordenadas del resto de los átomos con enlaces carentes de simetría cónica. Se realizan una serie de iteraciones hasta que no se encuentren cambios en las posiciones de mínimo en dos ciclos consecutivos. Una vez encontrados los ángulos diedros de rotación  $\omega_i$ , próximos al mínimo, se repite el proceso para ángulos de rotación comprendidos entre  $(\omega_i - 30)^\circ$  y  $(\omega_i + 30)^\circ$ , utilizando pasos de  $6^\circ$ . Por último se imprimen

las coordenadas atómicas correspondientes al mínimo así encontrado, la energía total de interacción entre átomos no enlacados y cada uno de los términos de interacción que contribuyen a ella.

#### II.1.4.-Ajuste conjunto de acoplamientos y magnitudes termodinámicas de equilibrios de interconversión entre dos conformeros

En el capítulo I describimos la apariencia del espectro de RMN, de una molécula que se encuentra en equilibrio más o menos rápido de interconversión entre dos estados. Si el intercambio es rápido y el espectro observado es, por tanto, un espectro promedio resulta difícil realizar una evaluación precisa de la población de ambos estados. En I.3. expusimos cómo pueden realizarse cálculos de este tipo mediante la utilización de valores modelo para los parámetros así como los criterios para la elección de los parámetros a estudiar. En este apartado describiremos dos programas de ordenador escritos en nuestro Laboratorio con objeto de optimizar la evaluación inicial. En ambos casos el formalismo matemático seguido es análogo al del programa LAOCOON (24), que hemos descrito en II.1.1.

El primer programa, denominado GLIC, parte de la ecuación {18}, que por comodidad reescribimos aquí

$$P^o = x P_A + (1-x) P_B \quad \{18\}$$

Evidentemente si disponemos de un solo compuesto el problema



del cálculo de  $x$ ,  $P_A$  y  $P_B$  está indeterminado el encontrarnos con más incógnitas que ecuaciones del tipo {18}. Sin embargo, si disponemos de una serie de compuestos con constantes  $P_A$  y  $P_B$  iguales, es posible escribir más ecuaciones del tipo {18} que incógnitas tenemos, con lo que el sistema de ecuaciones es susceptible de ser ajustado. En efecto, supongamos que tenemos  $C$  compuestos, para los que estudiamos  $P$  parámetros. El número total de ecuaciones que podemos plantear es  $C \cdot P$  y el número de incógnitas será  $2P+C$ . Basta con que  $P$  sea mayor de uno para que  $C \cdot P$  pueda ser mayor que  $2P+C$ .

Por otra lado, cambios pequeños en las incógnitas  $U(x, P_A \text{ y } P_B)$  producen cambios lineales en el valor de  $P^\circ$ . es decir

$$\frac{\partial P^\circ}{\partial U} = \frac{\Delta P^\circ}{\Delta U} \quad \{33\}$$

Partiendo de unos valores iniciales de las incógnitas podemos calcular valores de los parámetros promedio,  $P_C^\circ$ . El problema consiste en calcular los incrementos  $\Delta U$  que es preciso sumar a las incógnitas, de modo que  $P_C^\circ$  y  $P^\circ$  coincidan. La resolución del sistema de ecuaciones se realiza, como en el programa LAOCOON, por el método estándar de mínimos cuadrados.

Cuando en lugar de disponer de un conjunto de compuestos se dispone de valores de parámetros promedio de un mismo compuesto a varias temperaturas, el sistema de ecuaciones que podemos escribir es también susceptible de ser

ajustado. Para ello en vez de utilizar la ecuación {18} utilizamos la ecuación {19}, en la que el valor del parámetro promedio aparece en función de  $P_A$ ,  $P_B$ ,  $\Delta H$  y  $\Delta S$ . En este caso si disponemos de valores  $P^\circ$  a  $T$  temperaturas y estudiamos  $P$  parámetros podremos plantear  $P \cdot T$  ecuaciones para ajustar  $2P+2$  incógnitas. Obviamente, si además disponemos de una serie de compuestos con parámetros iguales, el problema se encontrará mejor determinado. Con base en estas ideas, descritas por Garbisch (33), hemos escrito otro programa de ordenador, denominado ENER, que, haciendo uso del mismo formalismo matemático descrito anteriormente, ajusta mínimocuadráticamente los valores de las incógnitas.

Ambos programas deben dar, en caso de convergencia, una solución independiente del conjunto de valores iniciales. La convergencia, sin embargo, se alcanza sólo si el conjunto de valores es próximo a la solución, ya que sólo en el entorno de la solución se cumple la aproximación lineal {33}. Por otra lado, en contra de lo que podría pensarse, sólo en pocos casos es posible un ajuste simultáneo de todas las incógnitas. Garbisch (33), utilizando datos sintéticos, ha encontrado que el sistema de ecuaciones podría resolverse sin dejar fija ninguno de las incógnitas sólo si el valor de los parámetros observados poseía un error estándar menor que 0,4 y, siendo  $y$

$$y = |P_A - P_B| \cdot 10^{-3} \quad \{34\}$$

Dada esta limitación hemos introducido en ambos programas un ciclo de modo que el sistema de ecuaciones se resuelve para

varios valores del parámetro que se deja fijo. Entre los varios conjuntos de parámetros así obtenidos se elige como óptimo aquél que, de entre los conjuntos con significado físico, proporciona una desviación cuadrática media menor.

## II.2.-Análisis de espectros

### II.2.1.-Consideraciones generales

Los análisis efectuados se han llevado a cabo siguiendo lo expuesto en la sección I.1. y utilizando los programas de cálculo descritos en la sección II.1.1. La labor de análisis que se resume en los siguientes apartados constituye una de las piezas fundamentales de este trabajo y a la consecución de sus objetivos, es decir a la obtención de magnitudes y signos de los parámetros magnéticos protónicos, se ha dedicado una gran cantidad de esfuerzo y de tiempo. En nuestra opinión, dicho esfuerzo está justificado, pues la descripción teórica de los acoplamientos protón-protón en función de parámetros geométricos así como de los efectos de los sustituyentes y de su orientación dista mucho en el momento presente de ser satisfactoria. La obtención de valores precisos de constantes de acoplamiento en series completas constituye una excelente base empírica para la contrastación de los esfuerzos teóricos que se realizan con el fin arriba indicado. Ello es lo que nos ha llevado a extender este análisis más allá de los límites estrictamente precisos para resolver el problema de la conformación molecular preferentemente adoptada por estos compuestos.

Las moléculas estudiadas forman sistemas de 6 y 7 espines protónicos (sin contar los de los grupos acétilos), con lo que el número de acoplamientos a determinar es de 15 y 21, respectivamente. De ellos, sólo un número reducido corresponden a acoplamientos vecinales mayores que 1 Hz, de

fácil detección en casos favorables. El resto corresponde a acoplamientos a larga distancia, de pequeña magnitud y de signo desconocido.

Los desplazamientos químicos relativos entre algunos de los protones que forman parte de estos sistemas son considerablemente menores que sus respectivos acoplamientos, lo que implica el que todos los espectros estudiados sean espectros complejos. Si bien esto es un hecho favorable en cuanto a la eventual determinación de signos relativos de constantes de acoplamiento, complica, sin embargo, la apariencia del espectro, dificultando y alargando las etapas iniciales del análisis.

Otro hecho de fundamental importancia que contribuye a incrementar la complejidad de los espectros estudiados es la existencia de un pequeño acoplamiento entre el protón enlazado al carbono que soporta un grupo acetilo y los protones del grupo metilo de éste. Si bien los desdoblamientos producidos por este acoplamiento rara vez pueden resolverse, ellos contribuyen a ensanchar las líneas del multiplete de dicho protón oscureciendo pequeños desdoblamientos debidos al acoplamiento con otros protones. Después de advertido este fenómeno, hubieron de estudiarse los espectros con irradiación en la zona de los grupos acetilo, con el objeto de destruir los acoplamientos con los protones de estos grupos.

Como paso previo al estudio del espectro del sistema completo, se han analizado en casi todos los casos,

espectros de sistemas más sencillos, obtenidos irradiando alguno de los protones o grupos de protones. Por ejemplo, en la mayor parte de los casos se ha realizado el análisis de los espectros resultantes de la irradiación del protón H1, que por su desplazamiento químico, muy separado de los demás, permite la obtención de dichos espectros sin grandes dificultades técnicas. En otros casos, por ejemplo en el tri-O-Ac-gulal, se irradió el grupo de protones H5-H6-H7, simplificándose el problema al análisis del sistema de cuatro espines correspondiente a los protones H1-H2-H3-H4. Los resultados de estos análisis parciales se mantuvieron fijos en las primeras etapas del análisis del espectro correspondiente a los sistemas completos. Por último, hemos aludido ya a la conveniencia del análisis de los espectros con irradiación en el grupo acetilo, por la simplificación que producen en los multipletes correspondientes a protones cercanos.

Una vez elegido el sistema de espines en estudio, ya sea un sistema parcial obtenido por irradiación, un sub-espectro, o el sistema total, el procedimiento seguido en el análisis ha sido el habitual. Se asignan multipletes a protones concretos, se observan en ellos desdoblamientos repetidos que se adscriben a acoplamientos y se forma con ellos un conjunto inicial de parámetros magnéticos (desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento), que se contrasta con datos empíricos. Los acoplamientos menores de 0,5 Hz se ponen a cero y se realiza el cálculo de un primer espectro. En esta primera etapa no es de esperar

una buena concordancia entre el espectro calculado y el observado, por lo que a la vista de las diferencias existentes, es conveniente proponer una corrección a los parámetros iniciales tendente a la consecución de una mejor concordancia. De gran ayuda en estas etapas es el análisis de la matriz de derivadas parciales de las frecuencias de las líneas respecto a los parámetros magnéticos. Cuando la concordancia entre los espectros observado y calculado es tal que permite llevar a cabo una asignación de líneas a transiciones, se realiza ésta y se utiliza el programa LAOCN3 en su versión iterativa para refinar los parámetros iniciales con la condición de que la suma de los cuadrados de las diferencias entre las frecuencias observadas y calculadas para todas las líneas del espectro sea mínima. Al final se representa el espectro calculado asignando a cada transición la forma de línea experimental y se comparan los espectros observado y calculado. En aquellas zonas en las que se produzcan desviaciones notorias se re-examina la asignación proponiendo los cambios pertinentes para conseguir una mejor concordancia.

Con el procedimiento arriba indicado, se obtiene el mejor conjunto de parámetros para una determinada asignación de signos de acoplamientos. Si se parte de otro conjunto de signos, la solución final es otra, que puede diferir de la anterior incluso en los valores absolutos de los acoplamientos finales. Dado el elevado número de posibles combinaciones de signos es necesario seguir una sis-

temática con el objetivo de seleccionar el conjunto de acoplamientos de significación física. Los acoplamientos vecinales y geminales se han tomado como positivos y negativos, respectivamente, basados en la gran cantidad de datos empíricos existentes, lo que justifica sobradamente esta determinación. Los acoplamientos alílicos,  ${}^4J_{13}$ , se han tomado como negativos y los acoplamientos a través de cuatro enlaces dispuestos en zig-zag, o en forma de "W" como positivos por razones similares a las apuntadas más arriba. Los acoplamientos del orden de 1 Hz, cuyo signo no era conocido se han determinado realizando asignaciones alternativas y comparando la bondad de los respectivos ajustes. Los signos relativos de algunas de estas constantes frente a los de otras cuyo signo es conocido pueden con frecuencia derivarse del espectro mediante un análisis subespectral. Los signos de las constantes menores de 1 Hz se han puesto voluntariamente a cero en las etapas iniciales del análisis. En el curso de éste, estas constantes van tomando pequeños valores de uno u otro signo. Un análisis a fondo de los coeficientes de las ecuaciones {13} junto con el examen de aquellas zonas en las que se encuentran las líneas que muestran dependencias respecto a dichas constantes proporciona con frecuencia sus signos relativos. En casos favorables, se han realizado experimentos de doble irradiación selectiva para confirmar los signos de las constantes obtenidas por análisis.



## II.2.2.-Preparación de muestras, espectrómetros y obtención de espectros

Las sustancias analizadas en este trabajo nos han sido cedidas por el Departamento de Química Médica del Centro Nacional de Química Orgánica (I a V) y por el Dr. R. Hall del National Chemical Research Laboratory de Sudáfrica (VI y VII). Las muestras se prepararon disolviendo 30 mg. de sustancia en 0,3 ml de disolvente (benzeno- $d_6$  o acetona- $d_6$ ) al que se le había añadido una pequeña cantidad de tetrametilsilano (TMS) para poder utilizar su señal de resonancia protónica como referencia. Las disoluciones se introdujeron en tubos estándar de vidrio (5 mm de diámetro externo) desgasificándose a vacío y cerrándose a la llama posteriormente.

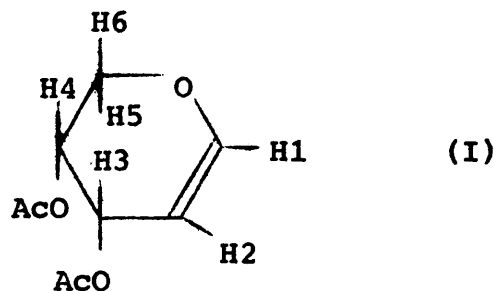
La mayor parte de los espectros se registraron utilizando un espectrómetro de RMN de alta resolución , de 90 MHz, Bruker HX-90E. Los espectros se obtuvieron normalmente en la modalidad transformación de Fourier (FT), con las siguientes condiciones: anchura de pulso 2,5  $\mu$ seg, número de puntos del interferograma 16K, anchura de barrido 600 Hz y un número de barridos suficiente para obtener una buena relación señal/ruido. La resolución obtenida puede estimarse en 0,2 Hz y los espectros se representaron a una escala de 1,25 Hz/cm. Como señal de bloqueo interno se utilizó la del deuterio correspondiente al disolvente. La utilización del modo FT ha supuesto un considerable ahorro de tiempo frente al que se hubiese empleado en el

modo convencional o CW (onda continua) debido a las condiciones extremadamente lentas de registro que han de utilizarse en este último caso para lograr una resolución consecuente con los fines que se persiguen.

Algunos de los espectros analizados se obtuvieron en el modo convencional con un espectrómetro VARIAN XL-100-15, de 100 MHz. Se utilizaron velocidades de barrido de 0,0125 Hz/seg. y escalas de 0,5 Hz/cm. Se obtuvieron dos barridos para cada multiplete protónico, uno hacia frecuencias bajas (barrido directo) y el otro en sentido contrario (barrido inverso). La escala horizontal de los espectros se calibró con el contador de frecuencias incorporado al instrumento. El error en la medida de las frecuencias de las líneas puede estimarse en 0,02-0,03 Hz.

### II.2.3.-Di-O-Ac-L-arabinal

El di-O-acetil-L-arabinal (3,4-di-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-L-eritro-pent-1-enitol) es un glicol, de fórmula



Esta fórmula corresponde realmente al enantiómero de la serie D y no al de la serie L, que es el que se obtiene a partir de productos naturales y el que ha sido utilizado en

el presente estudio. Es bien conocido que en disolventes aquirales ambos anantiómeros dan idéntico espectro de RMN. Se representa el enantiómero D, por conveniencia para facilitar la comparación con los restantes compuestos estudiados, todos ellos pertenecientes a la serie D.

Se han analizado dos muestras de este compuesto. La primera corresponde a una disolución 0,37 M en acetona- $d_6$  y la segunda a una disolución  $\sim 1$  M en benceno- $d_6$ . Ambas se estudiaron a 90 MHz, la primera en el modo FT y la segunda en el modo CW. A la temperatura normal de la sonda, el primer espectro mostró una mejor resolución que el segundo, debido probablemente al efecto de la viscosidad del benceno que contribuye al ensanchamiento de las líneas de este último. Asimismo, en este último disolvente, los protones H5 y H6 están muy fuertemente acoplados, hecho que contribuye a incrementar la correlación de las constantes individuales de estos protones con un tercero. Por estas razones, los parámetros obtenidos del análisis de la disolución en acetona- $d_6$  son más fiables y ellos se adoptarán como los definitivos.

Aparte del problema de la correlación al que se ha aludido, y a la razonable variación en los desplazamientos químicos, los valores de los restantes parámetros muestran una excelente concordancia, no observándose ninguna variación sistemática con el cambio de disolvente.

En la Tabla 1 se dan los resultados del análisis de ambas muestras, incluyéndose también los obtenidos por A. Chalmers y R. Hall (34). En la Tabla 2 se dan las fre-

TABLA 1

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm a partir de TMS), constantes de acoplamiento (J, Hz) y sus errores del análisis del espectro de RMN (protón) del Di-O-acetil-L-arabinal (I).

	Muestra 1 0,05 M Acetona-d <sub>6</sub>	Muestra 2 ~ 1 M Benceno-d <sub>6</sub>	Ref. (34) 0,3 M Benceno-d <sub>6</sub>
$\delta_1$	6,564±0,001	6,41	6,33
$\delta_2$	4,835±0,001	4,78	4,66
$\delta_3$	5,409±0,001	5,50	5,50
$\delta_4$	5,120±0,001	5,19	5,16
$\delta_5$	3,952±0,001	3,93	3,85
$\delta_6$	4,078±0,001	3,91	3,71
$J_{12}$	6,07 ±0,01	6,08 ±0,03	6,0
$J_{13}$	-0,96 ±0,01	-0,93 ±0,03	-0,9
$J_{14}$	0,17 ±0,01	0,17 ±0,03	
$J_{15}$	-0,35 ±0,02	-0,32 ±0,07	
$J_{16}$	-0,12 ±0,02	-0,08 ±0,07	
$J_{23}$	4,88 ±0,01	4,87 ±0,03	4,9
$J_{24}$	0,21 ±0,01	0,20 ±0,03	
$J_{25}$	-0,14 ±0,02	-0,18 ±0,07	
$J_{26}$	0,02 ±0,02	0,09 ±0,07	
$J_{34}$	4,12 ±0,01	4,09 ±0,03	4,2
$J_{35}$	-0,23 ±0,02	-0,27 ±0,09	
$J_{36}$	1,50 ±0,02	1,49 ±0,09	1,3
$J_{45}$	9,42 ±0,05	9,4 ±0,2	9,3
$J_{46}$	3,57 ±0,02	3,7 ±0,2	3,7
$J_{56}$	-10,85 ±0,01	-10,74 ±0,03	-10,6
Desviación media	0,02	0,06	

TABLA 2

Espectros observado y calculado del 3,4-di-O-Ac-L-arabinal  
(0,37 M; acetona-d<sub>6</sub>)

V <sub>obs.</sub>	V <sub>calc.</sub>	int.	V <sub>obs.</sub> -V <sub>calc.</sub>	V <sub>obs.</sub>	V <sub>calc.</sub>	int.	V <sub>obs.</sub> -V <sub>calc.</sub>
343.260	343.279	0.335	-0.020	446.570	446.516	0.017	0.054
343.260	343.294	0.370	-0.034	446.570	446.517	0.016	0.053
343.450	343.396	0.333	0.054	452.190	452.207	0.081	-0.017
343.450	343.435	0.368	0.015	452.380	452.167	0.977	0.012
343.570	343.604	0.330	-0.034	452.380	452.462	1.010	-0.082
343.570	343.612	0.366	-0.043	452.600	452.624	1.010	-0.025
343.700	343.725	0.327	-0.025	456.290	456.299	1.304	0.001
343.700	343.755	0.364	-0.055	456.550	456.446	1.322	0.104
351.820	351.894	0.224	-0.074	456.550	456.528	0.858	0.022
351.950	351.969	0.219	-0.020	456.550	456.541	1.229	0.008
352.010	352.038	0.284	-0.028	456.720	456.661	0.355	0.059
352.160	352.144	0.279	0.016	456.720	456.708	1.221	0.012
352.160	352.194	0.216	-0.034	456.720	456.773	0.892	-0.053
352.260	352.278	0.211	-0.019	456.930	456.917	0.892	0.013
352.320	352.346	0.275	-0.026	460.440	460.474	1.193	-0.034
352.450	352.448	0.271	0.002	460.740	460.619	1.211	0.121
354.060	354.107	1.488	-0.048	460.740	460.723	1.127	0.017
354.160	354.113	1.454	0.047	460.740	460.772	0.745	-0.032
354.320	354.229	1.495	0.091	460.890	460.876	1.124	0.013
354.320	354.257	1.459	0.063	460.890	460.943	2.737	-0.053
354.380	354.437	1.499	-0.057	460.890	461.053	0.790	-0.163
354.380	354.418	1.462	-0.038	461.250	461.237	0.789	-0.017
354.570	354.553	1.504	0.016	465.040	464.984	1.150	0.056
354.570	354.583	1.469	-0.013	465.170	465.082	0.663	0.088
360.890	360.885	1.535	0.004	465.170	465.156	1.170	0.014
360.890	360.894	1.530	-0.004	465.270	465.235	0.655	0.035
361.010	361.037	1.543	-0.027	465.270	465.273	1.075	-0.003
361.010	361.039	1.538	-0.029	465.380	465.364	0.718	0.016
362.250	362.225	1.517	0.024	465.380	465.458	1.074	-0.078
362.250	362.236	1.515	0.014	465.570	465.532	0.715	0.038
362.370	362.366	1.525	0.004	469.190	469.167	1.105	0.023
362.370	362.370	1.522	0.000	469.350	469.327	1.126	0.023
362.700	362.720	1.927	-0.020	469.410	469.457	1.023	-0.047
362.850	362.804	1.935	0.045	469.620	469.680	1.028	0.000
362.850	362.864	1.878	-0.014	479.080	479.085	0.019	0.005
363.020	362.967	1.887	0.053	479.380	479.409	0.019	-0.019
363.020	363.028	1.942	-0.008	479.480	479.430	0.014	0.000
363.130	363.119	1.949	0.014	479.770	479.818	0.014	-0.048
363.130	363.170	1.890	-0.040	481.460	481.429	1.268	0.031
363.320	363.278	1.900	0.042	481.460	481.457	1.320	0.003
365.160	365.178	1.826	-0.018	482.380	482.399	1.310	-0.019
365.160	365.189	1.880	-0.029	482.380	482.369	1.264	0.010
365.350	365.347	1.901	0.003	482.780	482.758	1.246	0.022
365.350	365.350	1.893	0.000	482.780	482.797	1.311	-0.017
366.430	366.397	1.853	0.033	483.700	483.697	1.242	0.003
366.430	366.398	1.847	0.032	483.700	483.727	1.301	-0.027
366.560	366.549	1.864	0.010	485.510	485.508	0.944	0.002
366.560	366.553	1.860	0.006	485.670	485.670	0.591	0.000
371.720	371.719	0.360	0.001	486.330	486.277	1.015	0.053
371.720	371.722	0.365	-0.002	486.330	486.282	1.046	0.047
371.860	371.866	0.354	-0.006	486.450	486.451	0.952	0.000
371.860	371.873	0.359	-0.013	486.690	486.610	0.903	0.080
373.070	373.047	0.417	0.023	486.690	486.715	0.903	-0.025
373.070	373.054	0.424	0.015	486.990	486.839	0.844	0.101
373.200	373.193	0.413	0.007	487.230	487.222	1.049	0.008
373.200	373.195	0.418	0.005	487.230	487.223	1.078	0.007
376.020	376.013	0.183	0.007	487.650	487.609	0.999	0.041
376.020	376.015	0.189	0.005	487.650	487.624	1.040	0.026
376.190	376.184	0.180	0.006	487.650	487.643	0.915	0.007
376.190	376.187	0.175	0.003	488.540	488.545	1.032	-0.005
377.200	377.220	0.255	-0.020	488.540	488.533	1.089	-0.013
377.200	377.223	0.262	-0.023	490.370	490.360	0.781	0.009
377.370	377.377	0.253	-0.007	490.370	490.304	0.748	0.066
377.370	377.379	0.245	-0.009	491.300	491.301	0.816	-0.001
429.310	429.310	0.870	0.000	491.300	491.443	0.785	0.067
429.310	429.312	0.874	-0.002	491.510	491.569	0.756	-0.059
429.420	429.425	0.868	-0.006	491.510	491.712	0.719	-0.112
429.420	429.433	0.870	-0.013	492.470	492.494	0.792	-0.024
429.610	429.591	0.879	0.019	492.630	492.646	0.759	-0.016
429.610	429.594	0.883	0.016	566.970	566.969	1.051	0.001
429.670	429.678	0.880	-0.008	587.100	587.129	1.045	-0.029
429.670	429.681	0.878	-0.011	587.100	587.109	1.050	-0.009
434.160	434.134	1.039	0.026	587.280	587.281	1.048	-0.001
434.160	434.138	1.036	0.022	587.280	587.289	1.048	-0.009
434.280	434.279	1.030	0.001	587.430	587.434	1.046	-0.004
434.310	434.281	1.031	0.029	587.430	587.436	1.046	-0.006
434.420	434.423	1.060	-0.003	587.600	587.593	1.044	0.007
434.420	434.427	1.054	-0.007	587.910	587.699	1.032	0.211
434.530	434.529	1.057	0.001	588.040	588.051	1.031	-0.011
434.530	434.531	1.066	-0.001	588.040	588.053	1.030	-0.013
435.340	435.358	0.929	-0.019	588.220	588.222	1.029	-0.002
435.370	435.367	0.935	0.003	588.220	588.228	1.030	-0.008
435.480	435.480	0.948	0.000	588.360	588.362	1.027	-0.002
435.480	435.434	0.931	-0.004	588.360	588.375	1.029	-0.015
435.670	435.653	0.942	0.017	588.550	588.516	1.025	0.034
435.670	435.664	0.946	0.006	593.030	593.046	0.973	0.004
435.730	435.737	0.938	-0.007	593.190	593.159	0.972	0.030
435.730	435.739	0.942	-0.009	593.190	593.189	0.971	0.001
440.140	440.184	1.126	-0.044	593.350	593.344	0.972	0.006
440.170	440.194	1.126	-0.024	593.350	593.345	0.969	0.005
440.330	440.328	1.114	0.002	593.490	593.497	0.969	-0.017
440.330	440.335	1.114	-0.005	593.670	593.654	0.969	0.019
440.450	440.467	1.151	-0.007	593.960	593.955	0.955	0.005
440.600	440.589	1.169	0.011	594.110	594.100	0.954	0.010
440.600	440.593	1.157	0.007	594.110	594.123	0.952	-0.013
443.380	443.453	0.021	-0.073	594.360	594.479	0.954	0.021
443.380	443.459	0.024	-0.079	594.400	594.404	0.954	0.016
443.530	443.617	0.021	-0.087	594.440	594.443	0.954	-0.003
443.530	443.624	0.021	-0.094	594.440	594.449	0.950	-0.009
446.460	446.465	0.018	0.005	594.610	594.594	0.949	0.016
446.460	446.473	0.019	0.013				

cuencias de las líneas observadas y calculadas y la desviación entre ellas. Como puede verse, el ajuste es excelente y las desviaciones observadas son del orden de medida.

Los signos dados para las constantes medidas en (34) se adoptaron como indiscutibles. De ellos, sólo los signos de  ${}^4J_{13}$  y  ${}^4J_{36}$  podrían haber ofrecido alguna duda y ellos fueron confirmados por experimentos INDOR. Los signos de las restantes constantes de acoplamiento se establecieron de acuerdo con lo que se expone a continuación.

Se ha mencionado ya que los protones H5 y H6 están fuertemente acoplados, singularmente en el espectro correspondiente a la muestra 2 (disolución en benceno- $d_6$ ) donde  $(\nu_5 - \nu_6)/J_{56} = 0,17$  (90 MHz). El hecho de que  $(\nu_5 - \nu_6)$  sea del mismo orden que  $(J_{45} - J_{46})/2$  produce la aparición de asimetrías en las señales correspondientes a H1, H2 y H3 debidas a la superposición de los correspondientes subespectros (3), de estructura distinta, en los que los desplazamientos químicos virtuales son:

$$\nu_5^{*(\pm)} = \nu_5 \pm \frac{1}{2} J_{45}$$

$$\nu_6^{*(\pm)} = \nu_6 \pm \frac{1}{2} J_{46}$$

Examinando, pues, los multipletes correspondientes a H1, H2 y H3 es fácil entresacar los subespectros (+) y (-) correspondientes a H4 y de ellos obtener los valores de los signos de  ${}^5J_{14}$ ,  ${}^4J_{24}$  y  ${}^3J_{34}$  así como los valores y signos relativos de  ${}^4J_{15}$  respecto a  ${}^4J_{16}$ ,  ${}^5J_{25}$  respecto a  ${}^5J_{26}$  y  ${}^4J_{35}$  respecto a  ${}^4J_{36}$ , observando el desplazamiento

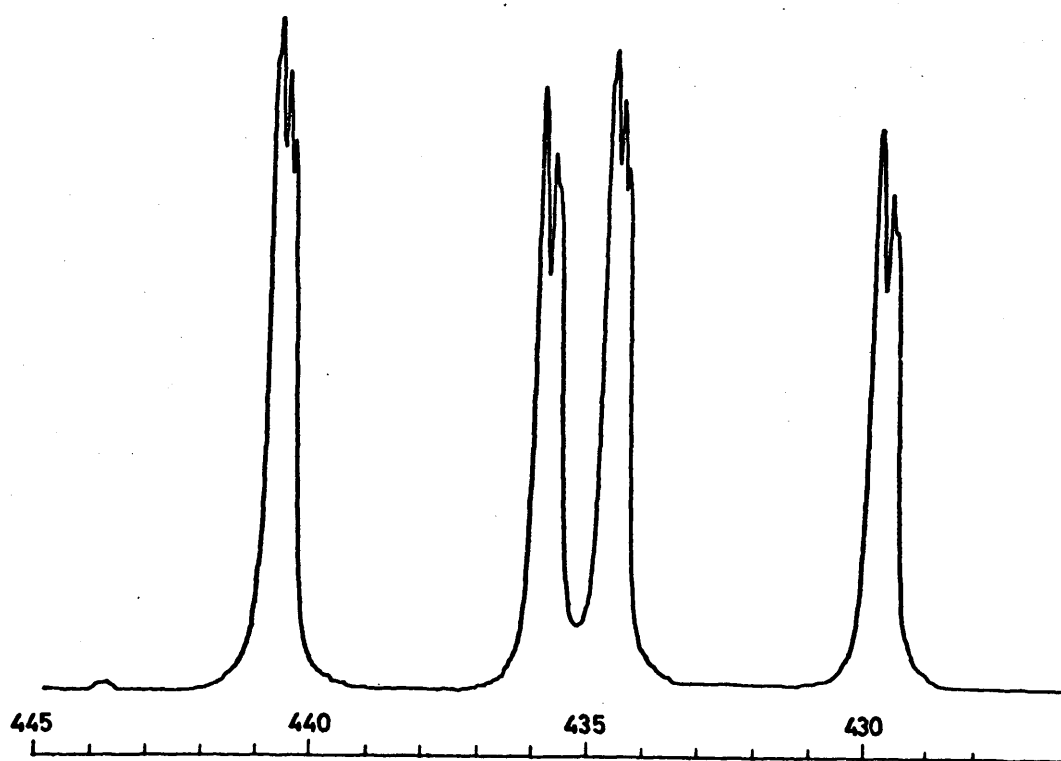
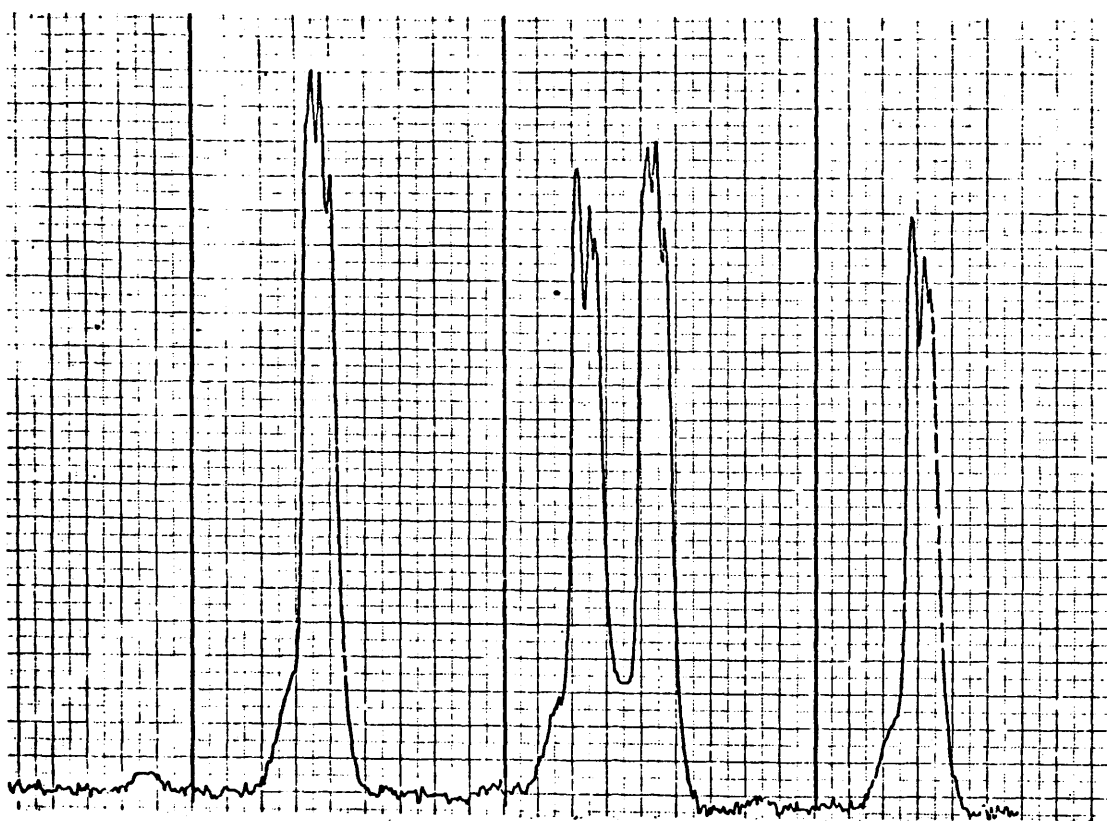
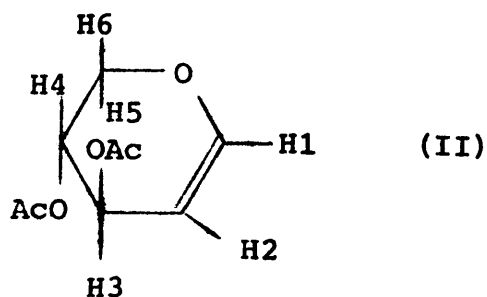


Figura 4. Espectros observado y calculado de  $\text{H}_2(\text{I})$ ;  
0,37 M en acetona- $\text{d}_6$

de cada uno de esos espectros respecto al centro del multiplete que en cada caso se considera. Las ambigüedades restantes en la elección de signos (v. gr.  $^4J_{35} > 0$  y  $^4J_{36} < 0$  frente a  $^4J_{35} < 0$  y  $^4J_{36} > 0$ ) pueden resolverse identificando en el multiplete del protón H4 los subespectros (+) y (-) correspondientes a los protones H1, H2 y H3. La asignación de signos así realizada se comprobó exhaustivamente con especial atención en aquellas zonas del espectro, en las que aparecían líneas que mostraban dependencias respecto a sumas y diferencias de acoplamientos de signo desconocido. En la Figura 4 se muestra el multiplete correspondiente al protón H2, observado y calculado, en donde puede verse la asimetría producida en el multiplete por la distinta estructura de los subespectros (+) y (-) de H4. La constante  $^4J_{24}$  es positiva dado que el subespectro (+) es la parte X de un subsistema ABX más fuertemente acoplado que el correspondiente al subespectro (-) ( $\nu_{AB}^{*(+)} = \nu_{56}^{*(+)} = 14.23$  Hz y  $\nu_{AB}^{*(-)} = \nu_{56}^{*(-)} = 8.38$  Hz).

#### II.2.4.-Di-O-Ac-xilal

El Di-O-Ac-xilal (II) (3,4-di-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-treo-pent-1-enitol), es un diastereomero del producto estudiado en el apartado anterior y difiere de él





en la configuración del átomo de carbono C4.

Se han analizado los espectros protónicos de dos muestras de este compuesto: la primera corresponde a una disolución 0,50 M en acetona- $d_6$  y la segunda a una disolución  $\sim 1$  M en benceno- $d_6$ . Los espectros de la primera muestra se obtuvieron a 90 MHz en el modo FT y los de la segunda en el modo CW a 100 MHz. Al igual que en el caso anterior, las líneas del espectro de la segunda muestra mostraban una anchura mayor que las de la primera debido a la mayor viscosidad del benceno a la temperatura de la sonda. La mayor resolución y riqueza de líneas proporcionada por la primera muestra nos inclina a dar un mayor peso a los resultados obtenidos de ella para las constantes de acoplamiento.

Los valores obtenidos para los acoplamientos en uno y otro disolvente muestran una aceptable concordancia si bien las diferencias observadas son, en algunos casos ( $^3J_{34}$ ,  $^3J_{45}$  y  $^3J_{46}$ ) ligeramente mayores que los errores experimentales.

En la Tabla 3 se dan los resultados obtenidos del análisis de las dos muestras estudiadas, incluyéndose también los obtenidos por A. Chalmers y R. Hall (34).

El espectro protónico de este compuesto presenta una gran complejidad, la cual es debida a la práctica coincidencia de los desplazamientos químicos de los protones H2 y H4. En la muestra correspondiente a la disolución en acetona, el problema se agrava pues son los desplazamientos

TABLA 3

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm a partir de TMS), constantes de acoplamiento (J, Hz) y sus errores, deducidos del análisis del espectro de RMN (protón) del Di-O-Ac-D-xilal (II)

	Muestra 1 0,50 M Acetona-d <sub>6</sub>	Muestra 2 ~ 1 M Benceno-d <sub>6</sub>	Ref. (34) 0,3 M Benceno-d <sub>6</sub>
$\delta_1$	6,611±0,001	6,521±0,001	6,36
$\delta_2$	4,902±0,001	4,964±0,001	4,93
$\delta_3$	4,913±0,001	5,061±0,001	5,08
$\delta_4$	4,907±0,001	5,967±0,001	4,95
$\delta_5$	3,955±0,001	3,867±0,001	3,68
$\delta_6$	4,156±0,001	4,111±0,001	4,01
$J_{12}$	6,23 ±0,09	6,30 ±0,06	6,2
$J_{13}$	-0,75 ±0,09	-0,67 ±0,06	
$J_{14}$	0,47 ±0,06	0,44 ±0,06	
$J_{15}$	-0,58 ±0,03	-0,48 ±0,06	
$J_{16}$	0,07 ±0,03	0,04 ±0,06	
$J_{23}$	4,94 ±0,03	4,90 ±0,06	4,6
$J_{24}$	1,58 ±0,03	1,54 ±0,09	1,7
$J_{25}$	-0,22 ±0,06	-0,12 ±0,06	
$J_{26}$	0,20 ±0,03	0,07 ±0,06	
$J_{34}$	2,87 ±0,03	2,70 ±0,06	2,7
$J_{35}$	0,46 ±0,06	0,44 ±0,06	0,5
$J_{36}$	1,71 ±0,06	1,78 ±0,06	1,7
$J_{45}$	1,96 ±0,06	1,86 ±0,06	2,2
$J_{46}$	3,24 ±0,03	3,07 ±0,06	3,2
$J_{56}$	-12,24 ±0,03	-12,20 ±0,06	-12,2
Desviación media	0,05	0,07	

químicos de los protones H2, H3 y H4 los que se encuentran situados en un intervalo de sólo 0,011 ppm. Este hecho si bien complica las etapas iniciales del análisis, da lugar a que en el espectro aparezca un gran número de líneas. Esta mayor riqueza en cuanto a la información experimental es un hecho positivo, pues contribuye a una mejor selección del conjunto válido de constantes de acoplamiento. El conjunto de parámetros dado en la Tabla 3 proporciona un excelente ajuste de todo el espectro. Cualquier variación en el signo de alguna constante de acoplamiento origina variaciones fácilmente detectables en alguna de las zonas del espectro.

Admitiendo como válidos los signos adoptados para los acoplamientos vecinales y geminales así como los de  ${}^4J_{13}$ ,  ${}^4J_{24}$  y  ${}^4J_{36}$ , se realizó un cálculo en el que todas las  $|J| < 0,6$  se pusieron a cero. Considerando el multiplete del protón H6 y teniendo en cuenta que  ${}^4J_{16} \approx 0$ , puede demostrarse fácilmente con base en los coeficientes obtenidos para las ecuaciones {13} que  ${}^5J_{26}$  es positiva. En el multiplete H1 (muestra 1) pueden reconocerse fácilmente cuatro líneas intensas, que forman un doblete de dobletes, cuyos dos desdoblamientos dependen respectivamente de  ${}^4J_{15}$  y de la suma  $({}^3J_{12} + {}^4J_{13} + {}^5J_{14})$ . Aceptados los valores de  ${}^3J_{12}$  y  ${}^4J_{13}$ , puede concluirse que  ${}^5J_{14}$  ha de ser positiva. Por último, con referencia al multiplete de H5, y considerando  ${}^5J_{25} \approx 0$  y  $|{}^4J_{15}| = |{}^4J_{35}| = 0,5$ , se probaron todas las combinaciones de signos posibles para estas dos constantes, llegándose a la conclusión de que

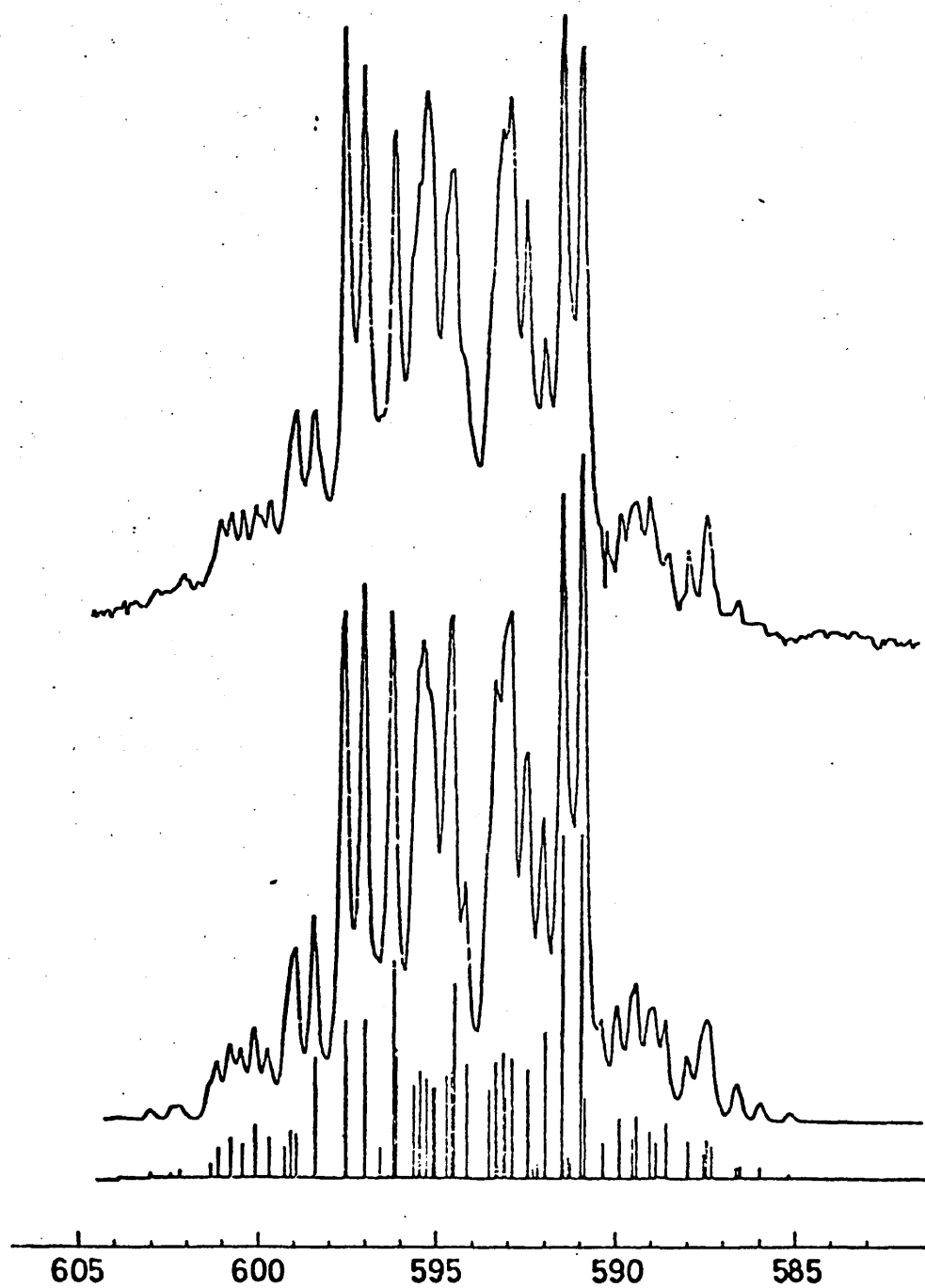


Figura 5. Espectros observado y calculado de H1(II);  
0,5 M en acetona-d<sub>6</sub>

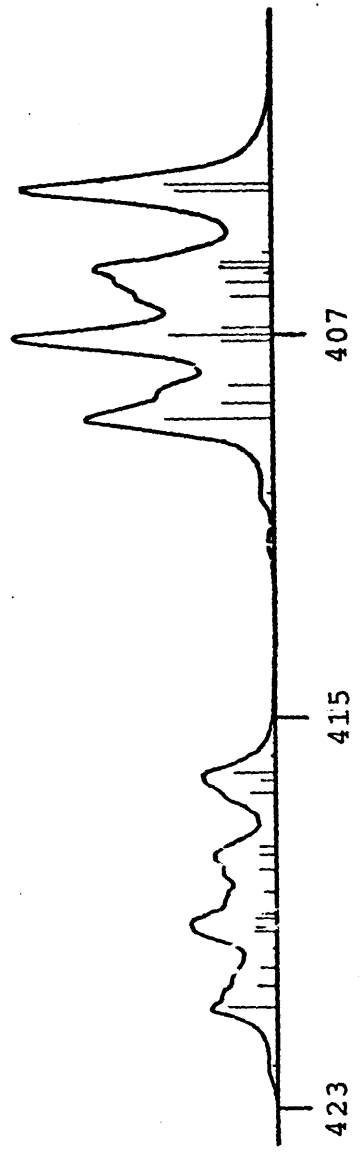
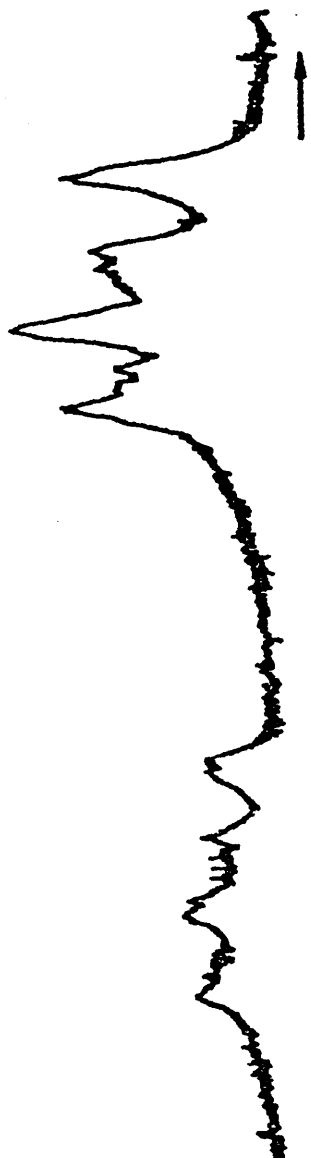


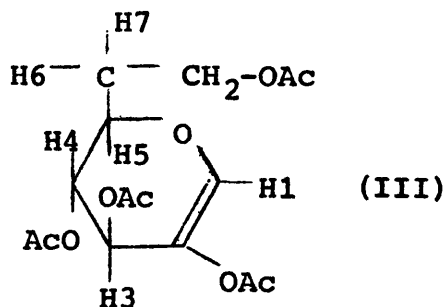
Figura 6.- Espectros observado y calculado de H<sub>6</sub> (II),  
 ~1M en benceno-d<sub>6</sub>

la que proporciona un mejor ajuste con el espectro experimental es la siguiente:  ${}^4J_{15} < 0$  y  ${}^4J_{35} > 0$ . Adoptados estos signos para estas constantes se examinó, con base en los coeficientes de las ecuaciones {13} cuál debía ser el signo de la constante  ${}^5J_{25}$ , llegándose a la conclusión de que dicha constante debía de adoptar un pequeño valor negativo.

Como ilustración de la bondad del ajuste conseguido se muestra en la Figura 5, la zona correspondiente al protón H1 del espectro en disolución de acetona- $d_6$  y en la Figura 6 la del protón H6 del espectro en disolución de benceno- $d_6$ .

#### II.2.5.-2-Ac-3,4,6-tri-O-Ac-D-glucal

El 2-Acetoxi-3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (2-Acetoxi-3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-arabino-hex-1-enitol) tiene la siguiente fórmula estructural



Para el estudio de su espectro de RMN protónico se preparó una muestra 0,37 M en acetona- $d_6$ . Los espectros se obtuvieron a 100 MHz. Se estudió primero el espectro con irradiación en el protón H1 ({H1}) y posteriormente el obtenido con irradiación en la zona de los grupss -OAc{OAc}. Los resultados de los correspondientes análisis pueden verse en

TABLA 4

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm), constantes de acoplamiento (J, Hz), y sus errores, deducidos del análisis del espectro de RMN (protón) de 2-Acetoxi-tri-O-Ac-D-glucal (III) (0,37 M en acetona- $d_6$ )

	{H1} 0,37 M Acetona- $d_6$	{AcO} 0,37 M Acetona- $d_6$	Ref. (35) CCl $_3$ D
$\delta_1$		6,734 $\pm$ 0,001	6,69
$\delta_3$	5,536 $\pm$ 0,001	5,538 $\pm$ 0,001	5,62
$\delta_4$	5,218 $\pm$ 0,001	5,229 $\pm$ 0,001	5,26
$\delta_5$	4,430 $\pm$ 0,001	4,432 $\pm$ 0,001	
$\delta_6$	4,263 $\pm$ 0,001	4,265 $\pm$ 0,001	
$\delta_7$	4,445 $\pm$ 0,001	4,447 $\pm$ 0,001	
$J_{13}$		-0,70 $\pm$ 0,05	
$J_{14}$		0,13 $\pm$ 0,02	
$J_{15}$		-0,27 $\pm$ 0,02	
$J_{16}$		0,25 $\pm$ 0,05	
$J_{17}$		0,26 $\pm$ 0,05	
$J_{34}$	4,22 $\pm$ 0,05	4,27 $\pm$ 0,02	4,0
$J_{35}$	0,98 $\pm$ 0,05	1,00 $\pm$ 0,02	
$J_{36}$	0,04 $\pm$ 0,04	0,00 $\pm$ 0,04	
$J_{37}$	-0,13 $\pm$ 0,05	-0,06 $\pm$ 0,04	
$J_{45}$	5,54 $\pm$ 0,05	5,55 $\pm$ 0,02	6,0
$J_{46}$	-0,18 $\pm$ 0,05	-0,16 $\pm$ 0,03	
$J_{47}$	-0,18 $\pm$ 0,05	-0,17 $\pm$ 0,03	
$J_{56}$	3,67 $\pm$ 0,03	3,66 $\pm$ 0,02	
$J_{57}$	6,80 $\pm$ 0,03	6,80 $\pm$ 0,02	
$J_{67}$	-12,32 $\pm$ 0,07	-12,25 $\pm$ 0,04	
Desviación media	0,05	0,05	

la Tabla 4. Los desplazamientos químicos y acoplamientos comunes a ambos análisis coinciden satisfactoriamente.

El espectro protónico de este compuesto es muy complicado debido a que los protones H5, H6 y H7 muestran un desplazamiento químico muy similar. El protón H1, asimismo, muestra una estructura fina muy compleja debido a que interacciona con todos los demás protones con acoplamientos menores de 1 Hz.

En el espectro analizado con irradiación en H1, el único problema de signos presente es el correspondiente a  $^4J_{35}$  que muestra un valor absoluto de  $\sim 1$  Hz. Con objeto de deshacer esta ambigüedad se realizaron asignaciones independientes para las dos alternativas. El ajuste correspondiente al signo  $^4J_{35} > 0$  fué muy superior al obtenido para el signo contrario. Concretamente, hay algunas zonas en el multiplete de H4 que no puede ajustarse con la última alternativa.

Los signos de  $^4J_{46}$  y  $^4J_{47}$  los proporciona el análisis cuando en el conjunto inicial de parámetros a refinar se ponen estos a cero. Un examen de los coeficientes de las ecuaciones {13} y de su influencia en algunas zonas del espectro, concretamente en los multipletes de H4, H6 y H7, confirma los signos obtenidos para estas constantes.

En el análisis del espectro irradiado en el grupo acetilo se llegó a la combinación de signos dada en la Tabla 4. Aceptando como negativo el signo de la constante alílica  $^4J_{13}$ , quedan por determinar los de  $^5J_{14}$ ,  $^4J_{15}$ ,



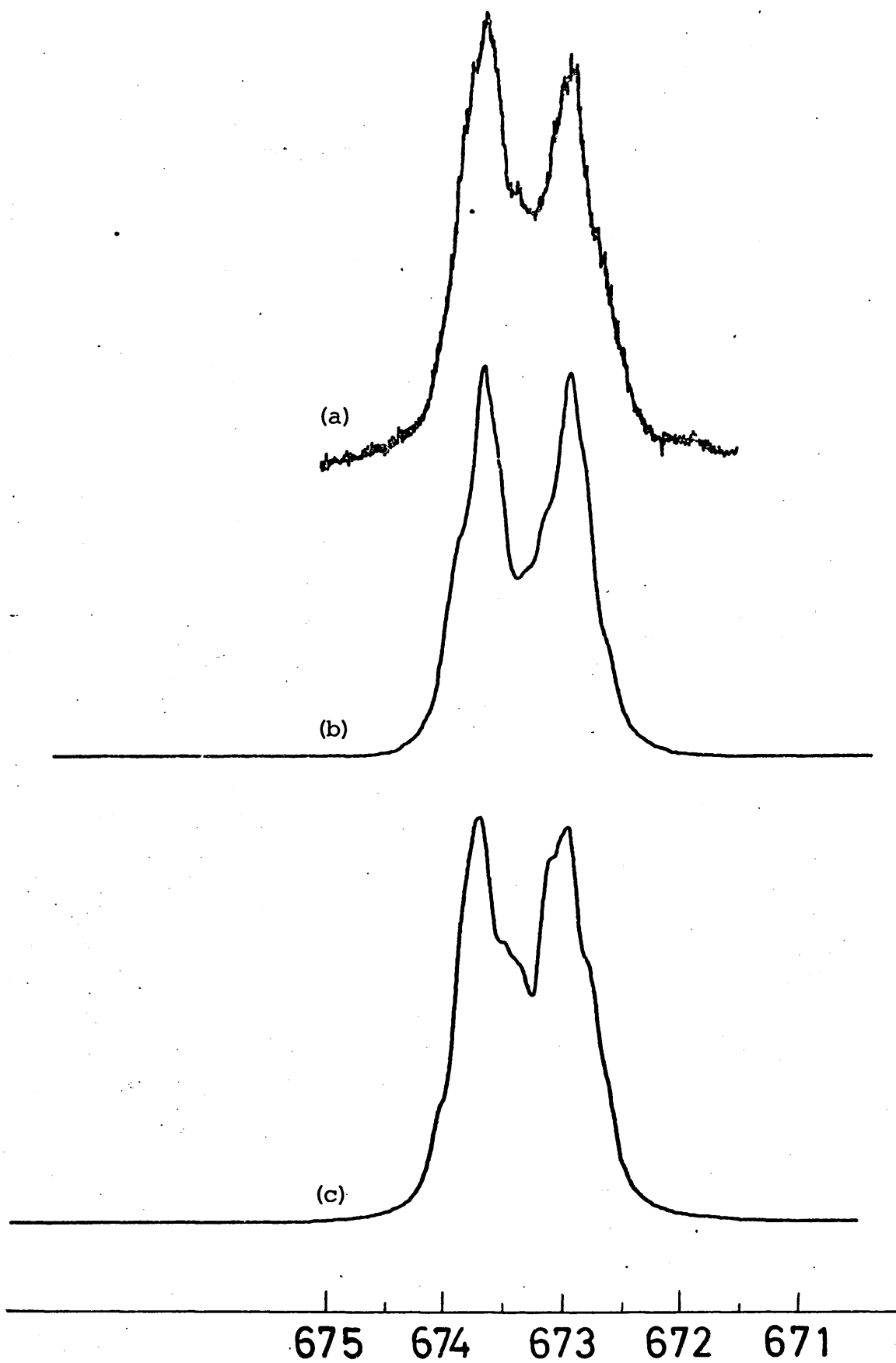
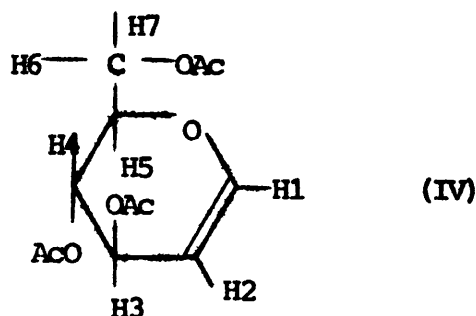


Figura 7

$^5J_{16}$  y  $^5J_{17}$ . Si estos dos últimos se ponen a cero, es fácil determinar, con base en los coeficientes de las ecuaciones {13}, que  $^5J_{14}$  y  $^4J_{15}$  tienen signo distinto, por su efecto en algunas zonas del protón H4. Asimismo, a partir de la observación de algunas zonas en el multiplete H5-H6-H7 puede afirmarse que tanto  $^5J_{16}$  como  $^5J_{17}$  tienen signo distinto que  $^4J_{15}$ . Si bien los signos relativos de estas constantes quedan bien determinados, no es posible desechar como inválida la combinación en la que todas estas constantes entran con signos opuestos, es decir, aquella en la que  $^5J_{14}$ ,  $^4J_{15}$ ,  $^5J_{16}$  y  $^5J_{17}$  muestran signos -, +, - y -, respectivamente. En la Figura 7, se muestra el multiplete correspondiente al protón H1 para las dos alternativas de signos, junto con el espectro observado. La combinación de signos adoptada en la Tabla 4 proporciona un espectro calculado (Figura 7c) que presenta un mejor acuerdo con el contorno observado experimentalmente (Figura 7a) que el que proporciona la asignación alternativa de signos (Figura 7b).

#### II.2.6.-3,4,5-tri-O-Ac-D-glucal

El tri-O-Ac-D-glucal (3,4,6-tri-O-Acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-arabino-hex-1-enitol) tiene la siguiente fórmula estructural:



Se estudiaron dos muestras de este compuesto: una en disolución 1M en benceno- $d_6$  y otra en disolución 0,37M en acetona- $d_6$ . De la primera se analizaron el espectro con irradiación en {H1} y el espectro normal. El análisis de este último se llevó a cabo por la técnica de subespectros, estudiándose concretamente los subespectros de H2, cuyo desplazamiento químico relativo a cualquiera de los demás protones es razonablemente grande comparado con los correspondientes acoplamientos. De la disolución en acetona- $d_6$ , se analizaron los espectros con irradiación en los grupos acetilo. En una primera etapa se analizaron los subespectros de H1 y finalmente se analizó el espectro total de 7 espines, refinándose los parámetros obtenidos en el paso anterior. Los resultados de estos análisis se recogen en la Tabla 5, donde se incluyen también los valores obtenidos por L.D. Hall y L.F. Johnson (36).

Este compuesto, como el anterior, difiere de los dos primeros en la sustitución de uno de los hidrógenos unidos a C5 por el grupo acetoxi-metilo. Ello introduce una nueva complicación pues el sistema de espines a considerar pasa a ser en este caso de 7.

Además, los protones H6 y H7, dada su semejanza desde un punto de vista químico, presentan lógicamente desplazamientos químicos relativos del mismo orden que su acoplamiento mutuo. En muchos casos, los desplazamientos químicos de estos protones coinciden fortuitamente con los del protón H5 complicando los espectros de forma notable. En

TABLA 5

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamiento (J, Hz) y sus errores, deducidos del análisis de los espectros de RMN (protón) del tri-O-Ac-D-glucal (IV)

	Muestra 1 M C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> {H1}	Muestra 1 M C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	Muestra 2 0,37 M Acetona-d <sub>6</sub> {AcO}	Ref. (36) CCl <sub>3</sub> D
$\delta_1$		6,144 ± 0,001	6,543 ± 0,001	6,53
$\delta_2$	5,598	4,687 ± 0,001	4,842 ± 0,001	4,81
$\delta_3$	5,328	5,424 ± 0,001	5,311 ± 0,001	5,34
$\delta_4$	5,255	5,350 ± 0,001	5,174 ± 0,001	5,20
$\delta_5$	3,892	3,983 ± 0,001	4,334 ± 0,001	4,19
$\delta_6$	3,936	4,026 ± 0,001	4,182 ± 0,001	4,09
$\delta_7$	4,319	4,407 ± 0,01	4,398 ± 0,001	4,19
J <sub>12</sub>		6,13 ± 0,05	6,15 ± 0,02	6,4
J <sub>13</sub>		-1,43 ± 0,08	-1,39 ± 0,02	-1,3
J <sub>14</sub>		0,17 ± 0,08	0,27 ± 0,02	
J <sub>15</sub>		-0,37 ± 0,05	-0,39 ± 0,02	
J <sub>16</sub>		0,10 ± 0,05	0,24 ± 0,02	
J <sub>17</sub>		0,31 ± 0,05	0,33 ± 0,02	
J <sub>23</sub>	3,22	3,24 ± 0,05	3,25 ± 0,02	3,2
J <sub>24</sub>	0,32	0,38 ± 0,05	0,44 ± 0,02	0,5
J <sub>25</sub>	-0,04	-0,02 ± 0,04	-0,03 ± 0,02	
J <sub>26</sub>	0,00	0,01 ± 0,04	0,01 ± 0,02	
J <sub>27</sub>	-0,02	0,00 ± 0,03	0,02 ± 0,02	
J <sub>34</sub>	5,70	5,68 ± 0,05	5,79 ± 0,02	6,4
J <sub>35</sub>	0,74	0,74 ± 0,07	0,74 ± 0,03	0,7
J <sub>36</sub>	0,02	-0,02 ± 0,05	0,02 ± 0,02	
J <sub>37</sub>	-0,19	-0,06 ± 0,05	-0,05 ± 0,02	
J <sub>45</sub>	7,65	7,75 ± 0,07	7,75 ± 0,03	6,8
J <sub>46</sub>	-0,23	-0,23 ± 0,05	-0,27 ± 0,02	
J <sub>47</sub>	-0,07	-0,05 ± 0,05	-0,17 ± 0,03	
J <sub>56</sub>	3,08	3,00 ± 0,04	3,16 ± 0,02	2,4
J <sub>57</sub>	5,65	5,62 ± 0,05	5,99 ± 0,02	6,3
J <sub>67</sub>	-12,56	-12,39 ± 0,05	-12,35 ± 0,03	-14,5
Desviación media	0,07	0,07	0,05	

el análisis, se han seguido las simplificaciones expuestas en la parte general de esta sección, siendo, por ejemplo, muy recomendable, antes de abordar el análisis del sistema completo de 7 espines, realizar un análisis subespectral en el que el problema se divide en dos casos de 6 espines.

Los acoplamientos obtenidos muestran una consistencia muy satisfactoria, con excepción quizá de  $^3J_{45}$  que, en el espectro {H1}, muestra una diferencia con el valor obtenido en los otros dos espectros mayor que el error experimental. Las diferencias observadas para  $^3J_{56}$  y  $^3J_{57}$  en disolventes distintos (benceno y acetona) son, a nuestro juicio, significativas y no se deben a incertidumbre en la determinación de los valores de dichas constantes.

En el espectro con irradiación en H1, las ambigüedades en cuanto a los signos de acoplamientos se reducen a los de  $^4J_{24}$  y  $^4J_{35}$ . En disolución de benceno los protones H3 y H4 están fuertemente acoplados, lo que permite distinguir entre los signos relativos de, por ejemplo,  $^3J_{23}$  y  $^4J_{24}$  así como los de  $^4J_{35}$  y  $^3J_{45}$ , considerando los correspondientes subespectros. Ambas parejas muestran signos iguales, y dado que tanto  $^3J_{23}$  como  $^3J_{45}$  son vecinales, puede pues concluirse que  $^4J_{24}$  y  $^4J_{35}$  son positivas. Los signos negativos de  $^5J_{37}$  y  $^4J_{46}$  aparecen en el transcurso del análisis y se confirman por los resultados obtenidos en disolución de acetona.

El espectro en benceno de resonancia simple propor-

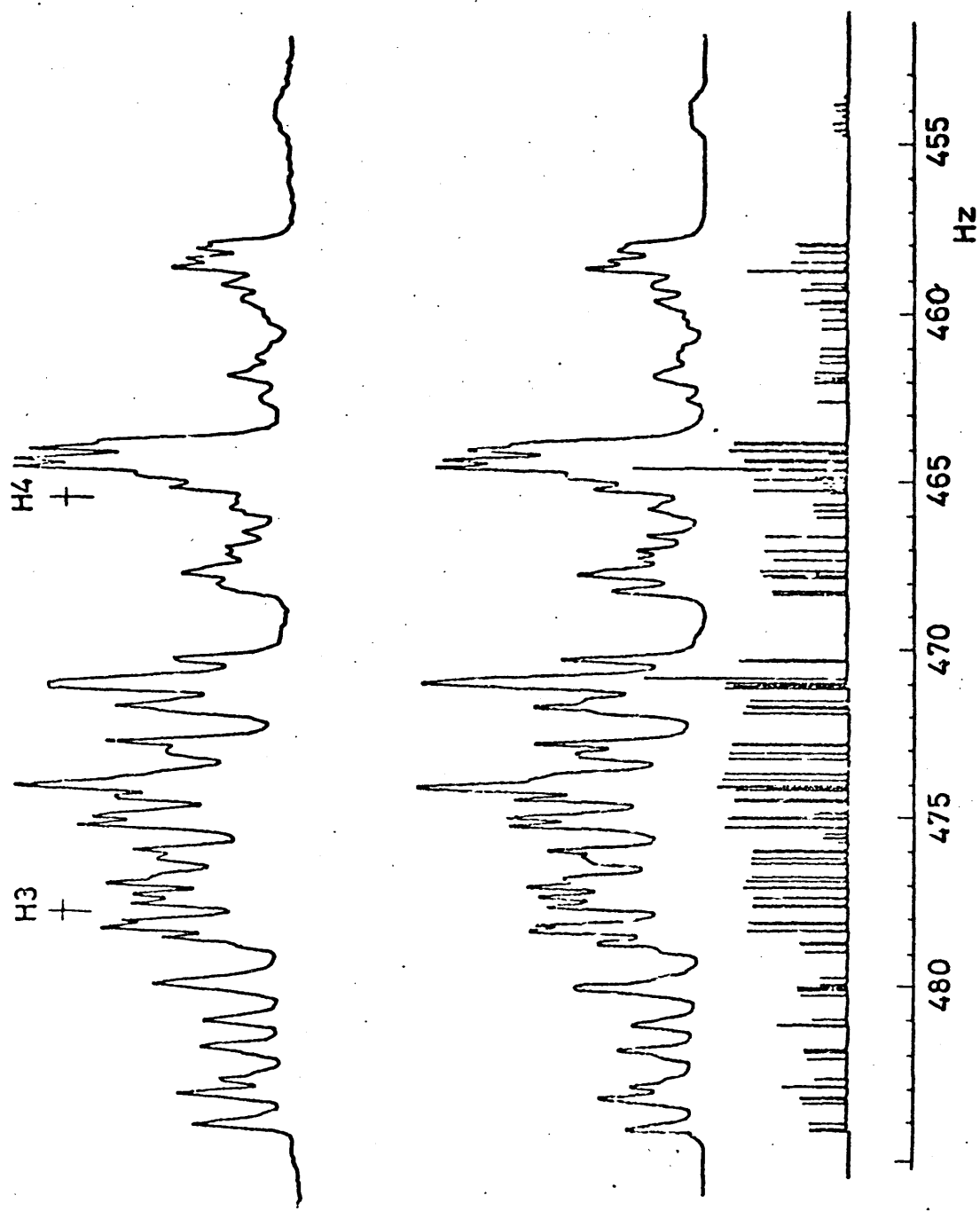
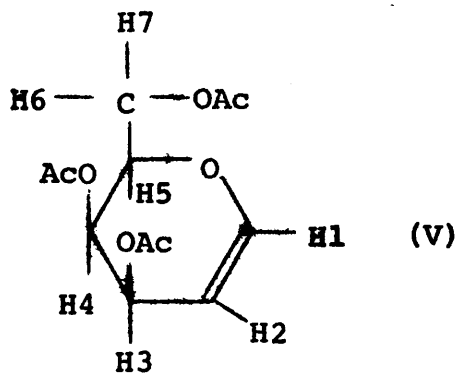


Figura 8

ciona, asimismo, el signo relativo de  $^5J_{14}$  frente a  $^4J_{13}$  que resulta ser opuesto. Si se toma  $^4J_{13}$  como negativa,  $^5J_{14}$  es positiva. El ajuste de las líneas de pequeña intensidad que aparecen en el protón H7 indican que  $^4J_{15}$  tiene distinto signo que  $^5J_{16}$  y  $^5J_{17}$  y que el de estas dos últimas es el mismo.

En el espectro en disolución de acetona, la estructura del grupo de líneas con centro en 379,4 Hz requiere que  $^5J_{16}$  sea positiva. Muchos otros rasgos espectrales, tales como los desdoblamientos de dobletes entre 370 y 378 Hz indican que  $^5J_{16}$  y  $^5J_{17}$  tienen el mismo signo, el cual es distinto del de  $^4J_{15}$ , en confirmación a las conclusiones obtenidas en el análisis en disolución de benceno. Las anteriores consideraciones conducen al conjunto de signos que se da en la Tabla 5. En la Figura 8 se muestra, como ilustración del grado de ajuste conseguido en el análisis, los multipletes, observado y calculado, correspondiente a los protones H3 y H4 del espectro {AcO} en disolución en acetona- $d_6$ .

#### II.2.7.-3,4,6-tri-O-Acetil-D-galactal



El 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal (3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-lixo-hex-1-enitol) (V) es un diastereomero del compuesto anterior, del que difiere en la configuración del átomo de carbono C4. Se estudiaron dos muestras de este compuesto, una en disolución de benceno- $d_6$  (0,1M) y otra en acetona- $d_6$  (0,37M). La primera se registró a 100 MHz en el modo CW y la segunda en el modo FT a 90 MHz. Al igual que en casos anteriores, la última muestra dió lugar a un espectro de mejor resolución debido a la influencia nociva sobre el primero de la mayor viscosidad del benceno. En disolución de benceno, los protones H5, H6 y H7 están fuertemente acoplados, mientras que en acetona sólo lo están H6 y H7. Ello permite, en este último disolvente, observar, netamente la señal correspondiente al protón H5, siendo los resultados obtenidos para este disolvente de mayor garantía que los obtenidos para benceno. Los protones H6 y H7 siguen fuertemente acoplados y los valores de los acoplamientos con un tercer protón muestran una correlación mayor que la que sería deseable.

El espectro en benceno se analizó por la técnica de subespectros, escogiéndose para este fin los correspondientes a H1. Del espectro en acetona se analizaron primero los subespectros correspondientes a H1, realizándose al final un análisis del sistema completo de 7 espines.

En la Tabla 6 se dan los resultados obtenidos para ambos análisis, incluyéndose también los obtenidos por Chalmers y Hall (34) y por Lundt y Pedersen (37).



TABLA 6

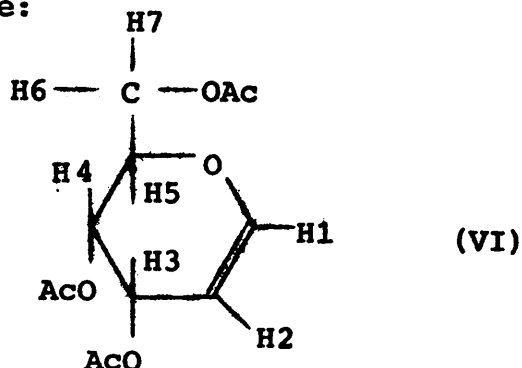
Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm a partir de TMS), constantes de acoplamiento (J, Hz) y sus errores, deducidos del análisis de los espectros de RMN (protón) del tri-O-Ac-D-galactal (V)

	Muestra 1 $\sim 1$ M en Benceno- $d_6$	Muestra 2 0,37 M en Acetona- $d_6$	Ref. (34) 0,3 M en Benceno- $d_6$	Ref. (37) en CCl $_3$ D
$\delta_1$	6,352 $\pm$ 0,001	6,493 $\pm$ 0,001	6,16	6,47
$\delta_2$		4,699 $\pm$ 0,001	4,54	4,73
$\delta_3$	5,604 $\pm$ 0,001	5,545 $\pm$ 0,001	5,48	5,56
$\delta_4$	5,488 $\pm$ 0,001	5,390 $\pm$ 0,001	5,38	5,43
$\delta_5$	4,210 $\pm$ 0,001	4,432 $\pm$ 0,001	3,93	
$\delta_6$	4,257 $\pm$ 0,001	4,173 $\pm$ 0,001	4,14	
$\delta_7$	4,315 $\pm$ 0,001	4,216 $\pm$ 0,001	4,22	
J $_{12}$	6,28 $\pm$ 0,03	6,29 $\pm$ 0,02	6,3	6,2
J $_{13}$	-1,83 $\pm$ 0,05	-1,90 $\pm$ 0,02	-1,8	1,7
J $_{14}$	0,48 $\pm$ 0,05	0,48 $\pm$ 0,02		
J $_{15}$	-0,51 $\pm$ 0,07	-0,49 $\pm$ 0,02		
J $_{16}$	0,0 $\pm$ 0,1	0,03 $\pm$ 0,04		
J $_{17}$	0,1 $\pm$ 0,1	0,00 $\pm$ 0,04		
J $_{23}$	2,48 $\pm$ 0,04	2,47 $\pm$ 0,02	2,5	2,6
J $_{24}$	1,59 $\pm$ 0,04	1,63 $\pm$ 0,02	1,7	1,6
J $_{25}$	0,0 $\pm$ 0,1	0,15 $\pm$ 0,02		
J $_{26}$	0,0 $\pm$ 0,2	0,00 $\pm$ 0,04		
J $_{27}$	0,0 $\pm$ 0,2	0,00 $\pm$ 0,04		
J $_{34}$	4,54 $\pm$ 0,04	4,62 $\pm$ 0,02	4,6	4,7
J $_{35}$	1,13 $\pm$ 0,07	1,07 $\pm$ 0,02	1,1	
J $_{36}$	0,1 $\pm$ 0,1	-0,02 $\pm$ 0,04		
J $_{37}$	-0,1 $\pm$ 0,1	-0,04 $\pm$ 0,04		
J $_{45}$	1,79 $\pm$ 0,07	1,76 $\pm$ 0,02	1,9	
J $_{46}$	0,1 $\pm$ 0,1	-0,05 $\pm$ 0,04		
J $_{47}$	-0,1 $\pm$ 0,1	-0,04 $\pm$ 0,04		
J $_{56}$	5,5 $\pm$ 0,3	5,17 $\pm$ 0,05	5,0	
J $_{57}$	7,3 $\pm$ 0,2	7,52 $\pm$ 0,07	7,1	
J $_{67}$	-11,6 $\pm$ 0,1	-11,81 $\pm$ 0,02	-11,5	
Desviación media	0,09	0,04		

Los acoplamientos obtenidos para uno y otro disolvente concuerdan satisfactoriamente, dentro del error experimental. Los valores de  $^5J_{16}$  y  $^5J_{17}$  no están bien definidos al no poderse resolver satisfactoriamente el contorno de las bandas más intensas de los protones H1, H6 y H7. Tampoco se obtienen con la necesaria relación señal/ruido unas líneas de pequeña intensidad situadas entre las señales correspondientes a H5 y a H6 y H7. Los valores absolutos de ambas constantes deben ser, de todos modos, menores de 0,3 Hz. El signo de la constante  $^5J_{14}$  no queda tampoco bien definido, obteniéndose ajustes similares para ambas alternativas. Pequeñas variaciones en las intensidades relativas de los multipletes correspondientes a H1 y H4 sugieren que dicha constante sea probablemente positiva. Para la determinación del signo de  $^4J_{15}$  se realizó un experimento de doble irradiación selectiva, en el que se irradió el doblete de separación  $^5J_{14}$  en el extremo de menor frecuencia del multiplete correspondiente al protón H4, obteniéndose una coalescencia en el protón H1 en una posición consistente con el hecho de que el signo de  $^4J_{15}$  fuera distinto del de  $^3J_{45}$ . Dado que el de esta última constante es positiva por ser vecinal, se concluye que  $^4J_{15}$  es negativa. Este mismo experimento confirmó algunas hipótesis iniciales, concretamente que  $^4J_{13}$  es negativa y que  $^4J_{24}$  es positiva. Estas conclusiones se confirmaron al realizar un segundo experimento irradiando en el doblete situado en el extremo de alta frecuencia del protón H4 obteniéndose la coalescencia en el multiplete H1, en el sitio previsto.

### II.2.8.-3,4,6-tri-O-Acetil-D-Allal

El 3,4,6-tri-O-acetil-D-allal (3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-ribo-hex-1-enitol) es un diastereómero de los compuestos anteriores y difiere de ellos en la configuración de los carbonos 3 y 4. Su fórmula estructural es la siguiente:



Sin tener en cuenta los protones del grupo acetilo, este compuesto forma un sistema de 7 espines protónicos. El análisis del espectro de resonancia a que da lugar es muy laborioso, debido a la complejidad introducida por el fuerte acoplamiento de los protones H5-H6-H7. Los protones de los grupos acetilo se acoplan en este caso con los protones contiguos y el análisis se ha basado en los espectros con irradiación en dicho grupo. Se realizó, como paso previo, un análisis del espectro con irradiación en el protón H1, y los valores obtenidos se utilizaron como parámetros de partida en el análisis del espectro completo. En la siguiente etapa, se realizaron análisis de los subespectros de H1 y con los valores finales obtenidos se abordó el análisis del espectro completo correspondiente a 7 espines. En la Tabla 7 se dan los valores finales para los parámetros magnéticos de VI, deducidos de los correspondientes análisis y

TABLA 7

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm a partir de TMS), constantes de acoplamiento (J, Hz) y sus errores, deducidos del análisis de los espectros protónicos del tri-O-Ac-D-allal (VI)

	{H1} 0,37 M Acetona-d <sub>6</sub>	{AcO} 0,37 M Acetona-d <sub>6</sub> <sup>4</sup> J <sub>13</sub> <0	{AcO} 0,37 M Acetona-d <sub>6</sub> <sup>4</sup> J <sub>13</sub> >0	Ref. (34) 0,3 M Benceno-d <sub>6</sub>
$\delta_1$		6,630±0,001	6,630	6,22
$\delta_2$	4,951±0,001	4,951±0,001	4,951	4,68
$\delta_3$	5,407±0,001	5,407±0,001	5,407	5,60
$\delta_4$	5,055±0,001	5,056±0,001	5,056	5,16
$\delta_5$	4,280±0,001	4,280±0,001	4,280	4,28
$\delta_6$	4,284±0,001	4,284±0,001	4,284	4,24
$\delta_7$	4,366±0,001	4,365±0,001	4,365	4,48
J <sub>12</sub>		5,95 ±0,02	5,95	6,0
J <sub>13</sub>		-0,46 ±0,03	0,37	
J <sub>14</sub>		0,00 ±0,02	-0,01	
J <sub>15</sub>		-0,57 ±0,02	-0,63	
J <sub>16</sub>		0,42 ±0,05	0,40	
J <sub>17</sub>		0,51 ±0,04	0,49	
J <sub>23</sub>	6,00 ±0,06	5,93 ±0,03	5,93	5,9
J <sub>24</sub>	-0,40 ±0,06	-0,40 ±0,02	-0,38	
J <sub>25</sub>	-0,10 ±0,06	-0,18 ±0,02	-0,18	
J <sub>26</sub>	0,02 ±0,09	0,02 ±0,03	0,03	
J <sub>27</sub>	-0,01 ±0,09	0,03 ±0,03	0,04	
J <sub>34</sub>	3,93 ±0,06	3,92 ±0,02	3,87	3,9
J <sub>35</sub>	-0,18 ±0,06	-0,08 ±0,02	-0,08	
J <sub>36</sub>	0,50 ±0,10	0,51 ±0,05	0,52	
J <sub>37</sub>	-0,13 ±0,09	-0,12 ±0,05	-0,09	
J <sub>45</sub>	11,02 ±0,09	11,01 ±0,03	10,98	10,1
J <sub>46</sub>	-0,41 ±0,11	-0,39 ±0,04	-0,40	
J <sub>47</sub>	-0,24 ±0,10	-0,11 ±0,04	-0,08	
J <sub>56</sub>	2,29 ±0,12	2,18 ±0,04	2,20	2,4
J <sub>57</sub>	4,37 ±0,12	4,45 ±0,03	4,43	4,9
J <sub>67</sub>	-12,41 ±0,07	-12,48 ±0,04	-12,37	-12,5
Desviac. media	0,11	0,06	0,06	

se comparan con los obtenidos en (34). Los parámetros obtenidos para los análisis correspondientes a {H1} y {AcO} coinciden, dentro de los errores experimentales.

En algunas zonas del espectro, concretamente en el protón H3 y en el H4, se observan pequeñas discrepancias entre el contorno observado y el calculado. Analizando las dependencias respecto a las constantes de acoplamiento de las líneas componentes del contorno en dichas zonas, se llegó a la conclusión de que posiblemente podría alcanzarse un mejor ajuste cambiando el signo de  ${}^4J_{13}$  o de  ${}^4J_{24}$ . También pudo llegarse a la conclusión de que los signos de  ${}^4J_{24}$  y  ${}^5J_{25}$  han de ser iguales, por lo que al cambiar el signo de la primera habría que hacerlo también con la segunda. Se realizó un análisis partiendo del conjunto en el que  ${}^4J_{24}$  y  ${}^5J_{25}$  eran positivas, concluyéndose que, si bien en las zonas a que nos hemos referido anteriormente se obtenía algunas mejoras, éstas quedaban francamente desvirtuadas por los desajustes que se producían en otras zonas del espectro, concretamente en los multipletes correspondientes al protón H2.

El conjunto con  ${}^4J_{13} > 0$  proporcionó, sin embargo, un buen ajuste de las zonas implicadas, concretamente en el protón H3, si bien produjo algún desajuste en el multiplete de H1. La elección del signo de  ${}^4J_{13}$  no es, pues, de momento, concluyente, por lo que en la Tabla 7, se dan también los resultados del análisis en el que se parte de  ${}^4J_{13} > 0$ . En las figuras 9 y 10 se comparan los espectros calculados

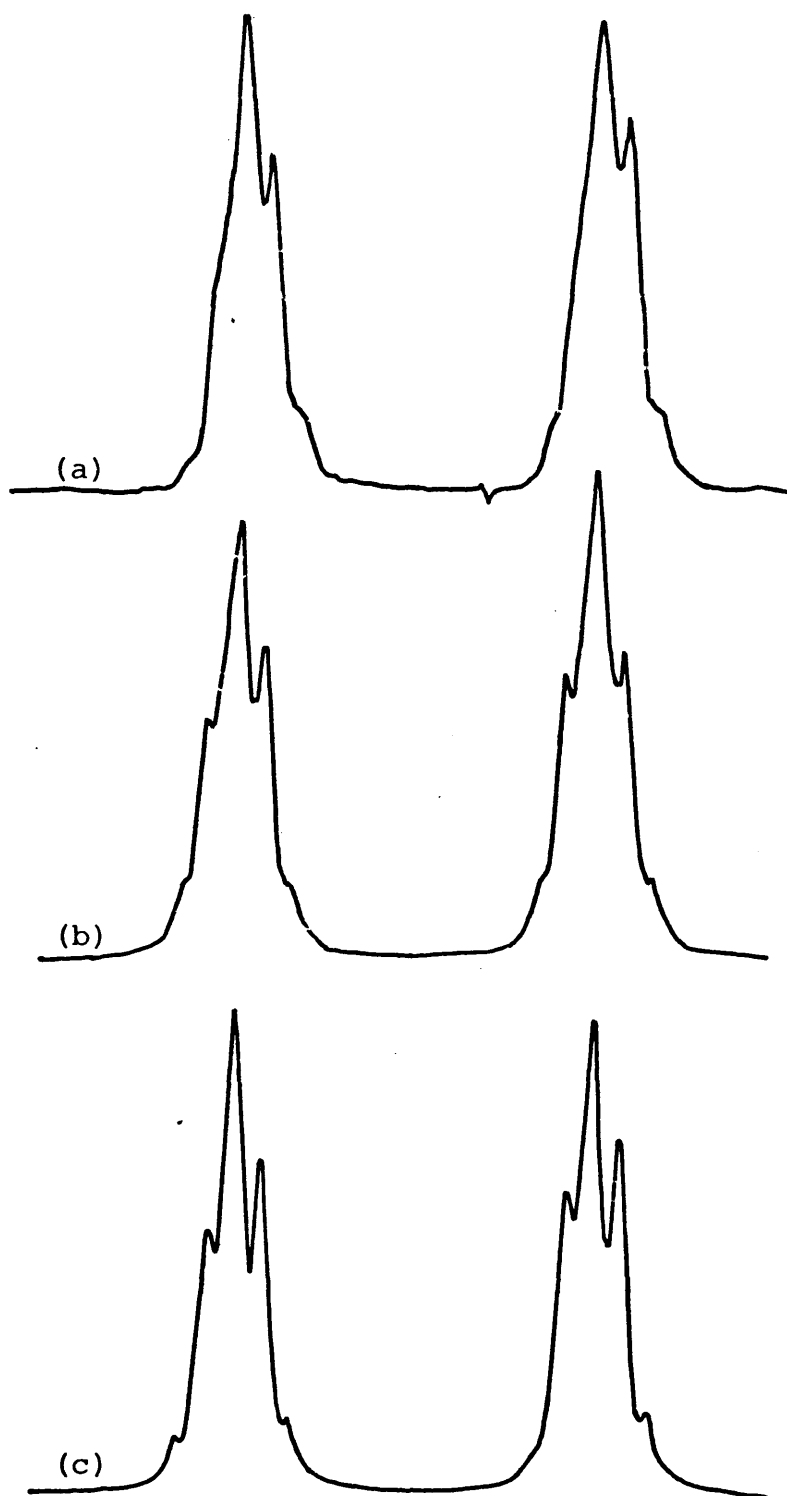


Figura 9. (a) Espectro observado  
 (b) Espectro calculado para H1 con  ${}^4J_{13} > 0$   
 (c) Espectro calculado para H1 con  ${}^4J_{13} < 0$

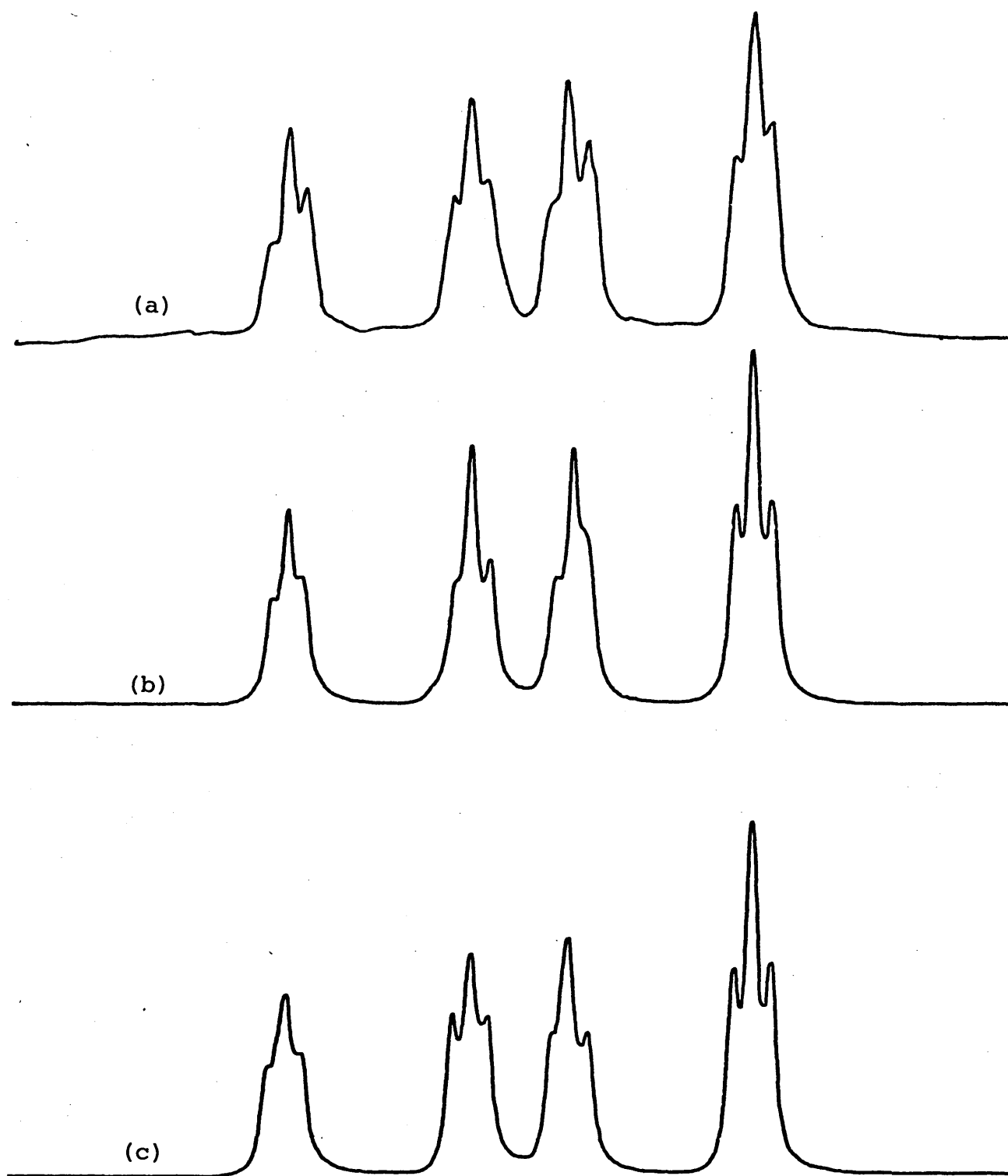


Figura 10. (a) Espectro observado  
(b) Espectro calculado para H3 con  ${}^4J_{13} > 0$   
(c) Espectro calculado para H3 con  ${}^4J_{13} < 0$

con uno y otro signo de  ${}^4J_{13}$  con los espectros observados del protón H1 y del protón H3, respectivamente.

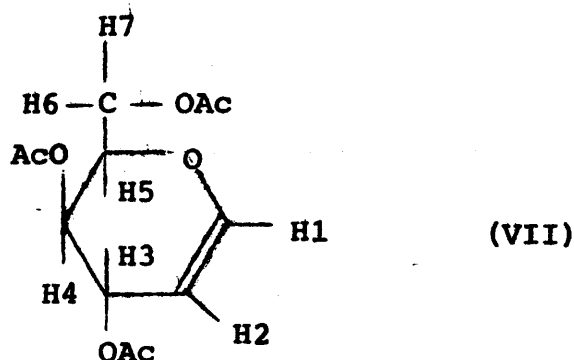
Los signos de los demás acoplamientos están bien fundamentados.  ${}^4J_{36}$  debe ser positiva para dar cuenta de la asimetría observada en el protón H3 (subespectro de H4(+)). Los signos negativos de  ${}^4J_{46}$  y  ${}^4J_{47}$  se obtienen en el proceso de análisis y son necesarios para explicar las asimetrías observadas en el espectro de H4, concretamente en las zonas 468,3-469,3 Hz y 447,6-448,6 Hz. El signo negativo de  ${}^4J_{24}$  da cuenta de las asimetrías observadas en el protón H2, concretamente en la zona 439,0-440,0 Hz. Ya se ha mencionado que  ${}^4J_{24}$  y  ${}^5J_{25}$  deben mostrar el mismo signo, como lo demuestran algunos desdoblamientos observados en las zonas 443-445 Hz y 459-462 Hz, que dependen unos de la suma y otros de la diferencia de dichas constantes. Estas diferencias pueden observarse mejor en los espectros correspondientes a {H1}. Por último, los signos relativos de  $J_{15}$  y  $J_{17}$  han de ser distintos para explicar los desdoblamientos de las cuatro líneas que se encuentran situadas en torno a 460 Hz. Aún en ese caso, cabe la posibilidad de que  ${}^5J_{16}$  pudiera adoptar el signo negativo, a costa de aumentar el valor absoluto de  ${}^5J_{17}$ . Esta posibilidad no puede sustentarse pues para el conjunto en que  ${}^5J_{16} < 0$  el contorno calculado para H1 muestra severas discrepancias con el observado.

#### II.2.9.-3,4,6-tri-O-Acetil-D-gulal

El 3,4,6-tri-O-Acetil-D-Gulal (3,4,6-tri-O-Acetil-



1,5-anhidro-2-deoxi-D-xilo-hex-1-enitol) (VII) es el último término de la serie de moléculas estudiadas. Con respecto al compuesto anterior (VI) se diferencia en la distinta configuración en el carbono C<sub>4</sub>. Su fórmula estructural es la siguiente:



Prescindiendo de los protones del grupo acetilo, este compuesto forma un sistema de 7 espines protónicos. Su espectro protónico es muy complejo debido al fuerte acoplamiento entre los protones H5-H6-H7. También en este caso los protones de los distintos grupos acetilo se acoplan con los del anillo, por lo que los análisis se han basado en los espectros obtenidos con irradiación en la zona de los acetilos. Como primera etapa se realizó un análisis del espectro obtenido con irradiación en la zona de los protones H5-H6-H7, con lo que el sistema de espines en estudio quedaba reducido al formado por los protones H1-H2-H3-H4. Dada la simplicidad de este análisis, fue posible extraer de él valores (magnitudes y signos) de garantía para los acoplamientos protón-protón en dicho fragmento. Los valores de los parámetros magnéticos obtenidos de este análisis se utilizaron como valores iniciales para el análisis

TABLA 8

Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm a partir de TMS), constantes de acoplamiento (J, Hz) y sus errores, deducidos del análisis de los espectros de RMN (protón) de tri-O-Ac-D-gulal (VII)

	{H5-H6-H7} Acetona-d <sub>6</sub> 0,37 M	0,37 M Acetona-d <sub>6</sub> {H1}	0,37 M Acetona-d <sub>6</sub> {AcO}	Ref. (34)
$\delta$	6,632		6,633 $\pm$ 0,001	6,18
$\delta_1$	4,994	4,996	4,994 $\pm$ 0,001	5,04
$\delta_2$	4,882	4,881	4,882 $\pm$ 0,001	5,16
$\delta_3$	5,049	5,049	5,049 $\pm$ 0,001	5,26
$\delta_4$		4,205	4,206 $\pm$ 0,002	4,18
$\delta_5$		4,269	4,267 $\pm$ 0,002	4,18
$\delta_6$		4,185	4,185 $\pm$ 0,002	4,18
$\delta_7$				
J <sub>12</sub>	6,11		6,19 $\pm$ 0,03	5,8
J <sub>13</sub>	-0,52		-0,55 $\pm$ 0,03	
J <sub>14</sub>	0,43		0,39 $\pm$ 0,03	
J <sub>15</sub>			-0,54 $\pm$ 0,04	
J <sub>16</sub>			0,40 $\pm$ 0,04	
J <sub>17</sub>			-0,04 $\pm$ 0,05	
J <sub>23</sub>	5,23	5,30	5,25 $\pm$ 0,03	5,2
J <sub>24</sub>	1,65	1,64	1,64 $\pm$ 0,03	1,6
J <sub>25</sub>		-0,08	-0,12 $\pm$ 0,05	
J <sub>26</sub>		0,00	0,01 $\pm$ 0,05	
J <sub>27</sub>		-0,01	-0,03 $\pm$ 0,05	
J <sub>34</sub>	2,38	2,31	2,39 $\pm$ 0,04	2,5
J <sub>35</sub>		0,55	0,56 $\pm$ 0,04	
J <sub>36</sub>		0,05	-0,02 $\pm$ 0,04	
J <sub>37</sub>		0,10	0,09 $\pm$ 0,05	
J <sub>45</sub>		1,53	1,51 $\pm$ 0,05	1,5
J <sub>46</sub>		0,05	-0,04 $\pm$ 0,05	
J <sub>47</sub>		-0,17	-0,07 $\pm$ 0,05	
J <sub>56</sub>		5,22	5,00 $\pm$ 0,14	
J <sub>57</sub>		7,00	7,20 $\pm$ 0,15	
J <sub>67</sub>		-11,60	-11,62 $\pm$ 0,04	
Desviación media		0,07	0,06	

del espectro con irradiación en el protón H1. Los resultados de este análisis coinciden satisfactoriamente con los que le son comunes, procedentes del análisis anterior (véase Tabla 8). En la siguiente etapa, se analizó el espectro {Aco} , por subespectros de H1 y con sus resultados se abordó el análisis del sistema completo de 7 espines. Los resultados de todos estos análisis se han agrupado en la Tabla 8, donde se incluyen también los valores de algunas constantes de acoplamiento obtenidas por Chalmers y Hall (34). Los valores de las constantes de acoplamiento, obtenidas a partir de los diferentes análisis coinciden satisfactoriamente, a excepción quizá de los valores individuales de  $J_{56}$  y  $J_{57}$ . Ello es debido a que dichos parámetros están muy correlacionados. Si bien el valor de la suma está perfectamente determinado, encontrándose muchas líneas que muestran dependencias respecto a ella, no ocurre así con la diferencia de estas dos constantes.

Los signos de  ${}^4J_{13}$  y  ${}^5J_{14}$  se obtienen fácilmente del análisis del sistema de 4 espines H1-H2-H3-H4, y coinciden con los obtenidos para (II) en donde la disposición estereoquímica de los protones implicados es análoga. Los valores absolutos de  ${}^4J_{15}$ ,  ${}^5J_{16}$  y  ${}^4J_{35}$  están bien determinados ya que es posible detectar desdoblamientos dependientes exclusivamente de cada uno de estos acoplamientos. Los signos de  ${}^5J_{25}$  y  ${}^4J_{47}$  aparecen en el proceso de análisis y no se deben a asignaciones concretas de líneas, que pueden permutarse.

El signo de  ${}^4J_{35}$  influye marcadamente en la dis-

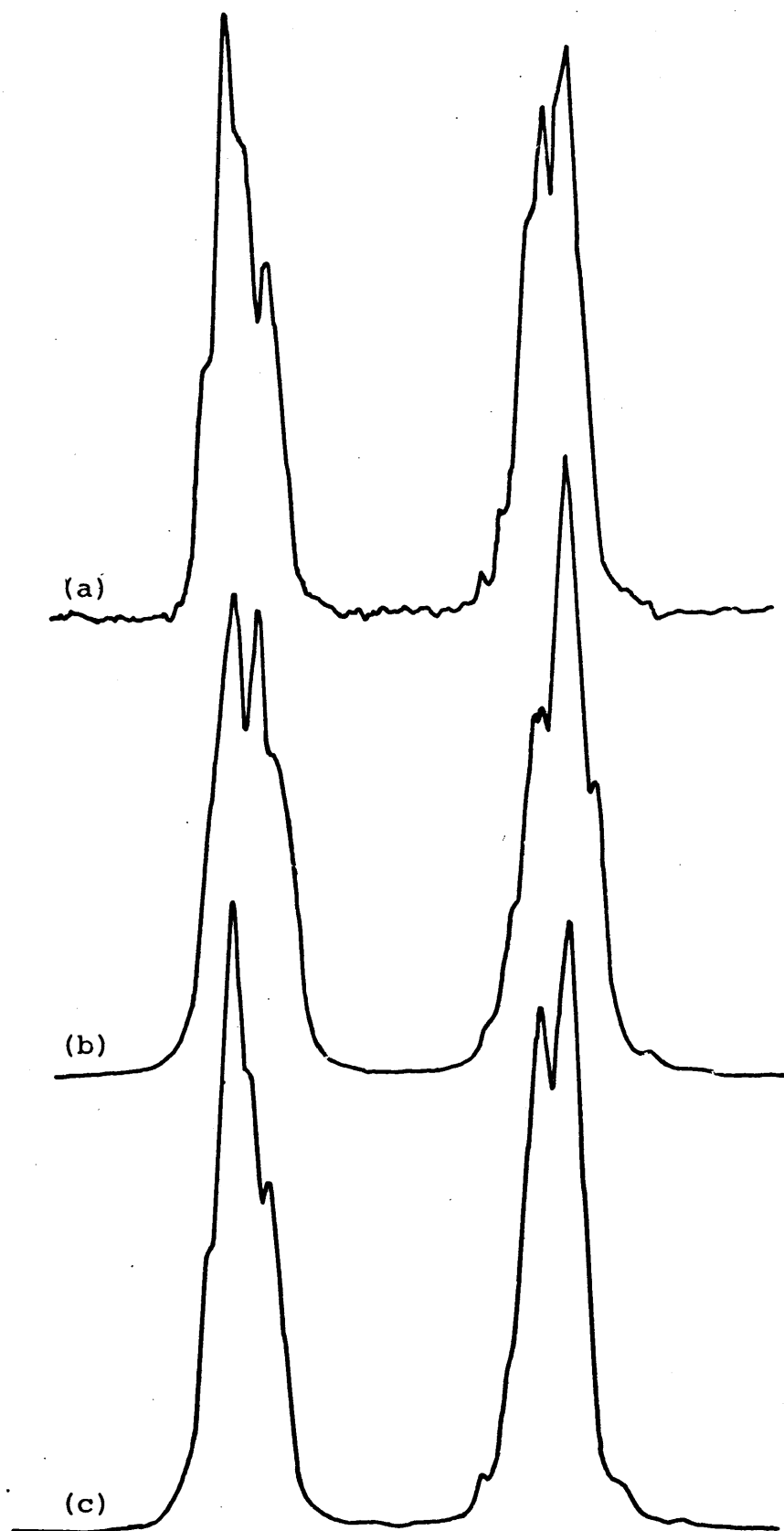


Figura 11. (a) Espectro observado  
(b) Espectro calculado para  $J_{16} < 0$   
(c) Espectro calculado para  $J_{16} > 0$

tribución de líneas en el multiplete correspondiente a H3 concretamente en la zona comprendida entre 436 y 442 Hz. dicha influencia es claramente perceptible en el subespectro correspondiente a H1+, en el que los grupos de líneas centradas en torno a 436,2 y 440,3 Hz muestran una diferente agrupación, más extendidas éstas y más concentradas aquéllas. Al cambiar el signo de  ${}^4J_{35}$  esta diferente agrupación se permuta. El espectro observado es claramente consistente con  ${}^4J_{35} > 0$ .

Dada la gran evidencia existente a partir de los resultados de los análisis anteriores de moléculas similares respecto al signo de  ${}^4J_{15}$  se adoptó para esta constante el signo negativo. El análisis cuyos resultados se muestran en la Tabla 8 corresponde al conjunto inicial para el que, además, el signo de  ${}^5J_{16}$  se eligió como positivo. En la Figura 11 se compara el multiplete observado para H1 con el calculado a partir de los parámetros de la Tabla 8 ( ${}^4J_{15} < 0$  y  ${}^5J_{16} > 0$ ) así como para el conjunto en que  ${}^5J_{16}$  es negativa. Puede observarse una mejor concordancia del espectro experimental con el calculado a partir del conjunto en que ambas constantes son de distinto signo.

## II.3.-Variación de los parámetros magnéticos con la temperatura

### II.3.1.-Consideraciones generales

Como se ha visto en secciones anteriores, el estudio de los espectros de RMN a distintas temperaturas es de fundamental importancia para el estudio de conformaciones moleculares. En consecuencia, se han obtenido y estudiado los espectros de RMN protónicos de los compuestos descritos en la sección anterior (I a VII) en un intervalo de temperaturas comprendido entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ . Estos límites vienen fijados por el disolvente utilizado, acetona- $\text{d}_6$ . En el límite inferior, la homogeneidad de la muestra se deteriora (probablemente porque empieza a precipitar la sustancia disuelta) con lo que la resolución instrumental no es ya la adecuada para los fines que se persiguen, esto es, una precisión en los acoplamientos de, al menos,  $\pm 0,1$  Hz. En el límite superior el disolvente, aun en tubo cerrado, comienza a hervir o, en último caso, se producen perturbaciones en la muestra que impiden la conservación del "bloqueo" interno, necesario para mantener la estabilidad instrumental.

En la medida de temperaturas, pudimos observar que la temperatura nominal del accesorio de temperatura variable dependía de la posición del termopar dentro de la sonda, no obteniéndose, por tanto, medidas reproducibles, cuando por alguna circunstancia se cambiaba dicha posición, al sacar el brazo de la sonda, por ejemplo. Para obtener una me-

dida de temperatura de garantía, se utilizó el "termómetro de metanol" descrito en (38). La temperatura real puede obtenerse mediante una ecuación lineal, en función del desplazamiento químico relativo entre las señales del -OH y del grupo  $\text{CH}_3$ . Para cada espectro, se realizó la correspondiente medida de este desplazamiento, obteniéndose así la temperatura, a la que adscribimos un error de  $\pm 1^\circ\text{C}$ .

Para las moléculas que forman sistemas de 6 espines se realizaron análisis de todos los espectros obtenidos (dos por encima de la temperatura ambiente y dos por debajo). De los espectros correspondientes a sistemas de 7 espines no se realizaron análisis completos, debido a su extrema complejidad. No obstante, fué posible extraer de ellos valores de algunas constantes de acoplamiento, normalmente las vecinales que, por otra parte, son las que muestran una mayor variación. La extracción de estos valores está basada en el conocimiento de los espectros y de la matriz que proporciona la dependencia del espectro respecto a los parámetros, obtenida del análisis de los espectros a temperatura ambiente.

#### II.3.2.-Sistemas de 6 espines (I, II y III)

Se obtuvieron y analizaron espectros de RMN protónicos de (I) a 78, 51, 4 y  $-25^\circ\text{C}$ . Los resultados de los correspondientes análisis pueden verse en la Tabla 9. Se partió del mismo conjunto de signos de constantes de acoplamiento que el obtenido para el análisis a temperatura ambiente ( $26^\circ\text{C}$ ). Los desplazamientos químicos varían monóto-

TABLA 9

Variación con la temperatura de las constantes de  
acoplamiento de (I)

	-25,0°C	3,7°C	26,0°C	50,8°C	78,3°C
J <sub>12</sub>	6,03	6,07	6,07	6,05	6,07
J <sub>13</sub>	-0,96	-0,92	-0,96	-0,93	-0,92
J <sub>14</sub>	0,21	0,18	0,18	0,19	0,20
J <sub>15</sub>	-0,13	-0,14	-0,12	-0,13	-0,09
J <sub>16</sub>	-0,30	-0,33	-0,34	-0,39	-0,49
J <sub>23</sub>	4,83	4,88	4,88	4,92	4,90
J <sub>24</sub>	0,28	0,25	0,21	0,23	0,24
J <sub>25</sub>	0,01	0,03	0,02	0,03	0,04
J <sub>26</sub>	-0,15	-0,21	-0,16	-0,18	-0,21
J <sub>34</sub>	4,05	4,09	4,12	4,14	4,12
J <sub>35</sub>	1,48	1,53	1,50	1,51	1,49
J <sub>36</sub>	-0,17	-0,21	-0,22	-0,21	-0,24
J <sub>45</sub>	3,52	3,58	3,60	3,54	3,57
J <sub>46</sub>	9,41	9,47	9,40	9,51	9,49
J <sub>56</sub>	-10,88	-10,81	-10,86	-10,83	-10,87
desviación media	0,06	0,05	0,02	0,05	0,05



TABLA 10

Variación con la temperatura de las constantes de  
acoplamiento de (II)

	-25,1°C	3,7°C	26,5°C	52,1°C	79,1°C
J <sub>12</sub>	6,35	6,22	6,23	6,30	6,32
J <sub>13</sub>	-0,61	-0,71	-0,75	-0,80	-0,93
J <sub>14</sub>	0,31	0,43	0,47	0,47	0,48
J <sub>15</sub>	-0,63	-0,61	-0,58	-0,53	-0,56
J <sub>16</sub>	0,08	0,09	0,07	0,02	0,02
J <sub>23</sub>	5,16	4,98	4,94	4,88	4,72
J <sub>24</sub>	1,45	1,57	1,58	1,49	1,42
J <sub>25</sub>	-0,22	-0,25	-0,22	-0,19	-0,18
J <sub>26</sub>	0,25	0,21	0,20	0,20	0,13
J <sub>34</sub>	2,82	2,80	2,87	2,95	3,07
J <sub>35</sub>	0,56	0,42	0,46	0,44	0,41
J <sub>36</sub>	1,74	1,75	1,71	1,65	1,68
J <sub>45</sub>	1,63	1,86	1,96	2,04	2,10
J <sub>46</sub>	2,55	3,10	3,24	3,52	3,73
J <sub>56</sub>	-12,35	-12,28	-12,24	-12,27	-12,23
Desviación media	0,10	0,07	0,05	0,05	0,07

TABLA 11

Variación con la temperatura de las constantes de  
acoplamiento de (III)

	-26°C	2°C	26°C	47°C	69°C
J <sub>13</sub>	-0,59	-0,66	-0,75	-0,77	-0,67
J <sub>14</sub>	0,02	0,03	0,13	0,09	0,07
J <sub>15</sub>	-0,34	-0,33	-0,27	-0,25	-0,25
J <sub>16</sub>	0,25	0,28	0,25	0,25	0,22
J <sub>17</sub>	0,03	0,03	0,26	0,05	0,03
J <sub>34</sub>	4,03	4,26	4,27	4,30	4,30
J <sub>35</sub>	0,82	0,92	1,03	0,97	1,00
J <sub>36</sub>	-0,02	0,00	0,00	-0,02	0,02
J <sub>37</sub>	-0,07	-0,09	-0,10	-0,07	-0,12
J <sub>45</sub>	5,02	5,28	5,47	5,65	5,70
J <sub>46</sub>	-0,18	-0,14	-0,16	-0,18	-0,22
J <sub>47</sub>	-0,35	-0,16	-0,17	-0,18	-0,09
J <sub>56</sub>	3,48	3,53	3,60	3,81	3,92
J <sub>57</sub>	7,06	7,07	6,92	6,73	6,67
J <sub>67</sub>	-12,57	-12,51	-12,30	-12,30	-12,30
Desviación media	0,08	0,07	0,05	0,06	0,07

namante con la temperatura. Los de H1 y H6 son los que muestran una mayor variación y se desplazan hacia bajo campo al disminuir la temperatura. Los de los protones H4 y H5 son los que varían menos, desplazándose en sentido contrario a los anteriores. Cuando los desplazamientos químicos se toman con referencia al del protón H6, eliminando con ello una eventual variación del desplazamiento químico del TMS con la temperatura, su variación con la temperatura resulta ser prácticamente lineal. Las constantes de acoplamiento no muestran una variación significativa con la temperatura. Ello será el objeto de un detenido análisis en capítulos siguientes.

Del compuesto (II) se obtuvieron y analizaron espectros a 79, 52, 4 y  $-25^{\circ}\text{C}$ . Este último muestra ya un ensanchamiento de sus líneas bastante severo, que impide poder utilizar con garantía los parámetros que se extraen de su análisis. Al igual que en el caso anterior, los desplazamientos químicos relativos a H5 varían linealmente con la temperatura. En este casi sí es apreciable una variación de las constantes de acoplamiento, fundamentalmente  $J_{45}$  y  $J_{46}$ , con la temperatura notablemente mayor que el error experimental que puede evaluarse en  $\pm 0,05\text{Hz}$  para todos los espectros con excepción del obtenido a  $-25^{\circ}\text{C}$ . Los resultados de los análisis a distintas temperaturas de los espectros de RMN protónicos de (II) se dan en la Tabla 10.

Del compuesto (III) se obtuvieron ya analizaron espectros a  $-29$ , 1, 45 y  $61^{\circ}\text{C}$ . También en este caso, es

TABLA 12

Variación con la temperatura de algunas constantes de acoplamiento de (IV), (V), (VI) y (VII)

		-26°C	2°C	26°C	42°C	79°C
(IV)	J <sub>12</sub>	6,2	6,1	6,1	6,2	6,2
	J <sub>13</sub>	-1,3	-1,5	-1,4	-1,5	-1,3
	J <sub>23</sub>	3,2	3,2	3,3	3,2	3,2
	J <sub>24</sub>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	J <sub>34</sub>	5,8	5,8	5,8	5,7	5,7
	J <sub>35</sub>	0,8	0,7	0,7	0,7	0,8
	J <sub>45</sub>	7,6	7,5	7,6	7,5	7,7
-----						
(V)	J <sub>12</sub>	6,32	6,29	6,29	6,31	6,30
	J <sub>13</sub>	-1,95	-1,95	-1,90	-1,83	-1,80
	J <sub>23</sub>	2,07	2,34	2,47	2,56	2,62
	J <sub>24</sub>	1,78	1,69	1,63	1,55	1,53
	J <sub>34</sub>	4,71	4,65	4,62	4,58	4,59
	J <sub>35</sub>	1,07	1,07	1,07	1,04	1,00
	J <sub>45</sub>	1,46	1,69	1,76	1,82	1,89
-----						
(VI)	J <sub>12</sub>	5,90	5,88	5,96	5,80	5,80
	J <sub>23</sub>	5,96	5,97	5,93	5,88	5,86
	J <sub>34</sub>	3,75	3,84	3,92	3,88	3,92
	J <sub>45</sub>	11,06	11,00	11,01	10,74	10,60
-----						
(VII)	J <sub>23</sub>	5,37	5,31	5,27	5,13	5,12
	J <sub>34</sub>	2,32	2,37	2,37	2,43	2,40

aparente una variación con la temperatura de las constantes de acoplamiento, fundamentalmente  $J_{45}$ ,  $J_{56}$  y  $J_{57}$ . Los resultados de los correspondientes análisis se dan en la Tabla 11.

### II.3.3.-Sistemas de 7 espines (IV, V, VI y VII)

Se realizaron espectros de los compuestos IV, V, VI y VII a las siguientes temperaturas: -26, 2, 47 y 79°C. De ellos se extrajeron los valores de las constantes de acoplamiento que se recogen en la Tabla 12. El compuesto IV no muestra variación de sus acoplamientos con la temperatura. Los compuestos VI y VII muestran una moderada variación de dichas constantes y el compuesto V es el que muestra una mayor variación.

### **III.-DISCUSION DE LOS RESULTADOS**

### III.1.-Conformación molecular de glicales acetilados

#### III.1.1.-Anillo de dihidropirano

##### a) Intercambio o deformación. Hipótesis iniciales.

Es un hecho bien conocido que las conformaciones más estables para el ciclohexano o ciclohexanos sustituidos son las denominadas conformaciones de silla (39). Lo mismo ocurre para heterociclos hexagonales saturados, aún cuando dichos heterociclos estén polisustituídos, como puede comprobarse fácilmente revisando la amplia bibliografía existente, por ejemplo, acerca de las conformaciones adoptadas por los monosacáridos o sus derivados en sus formas de piranosas (40).

Por espectroscopía de microondas se ha comprobado que la conformación más estable de anillos hexagonales que contienen un doble enlace (ciclohexeno, por ejemplo) es la de semisilla, conformación en la que cuatro de los átomos que constituyen el anillo (incluyendo los que forman el doble enlace) se encuentran en un plano, situándose los dos átomos restantes uno por encima y otro por debajo de dicho plano. Al igual que en el caso de los ciclos saturados; estas conclusiones suelen extenderse a los heterociclos. Recientemente se han estudiado los espectros Raman e infrarrojo lejano del 2,3-dihidropirano (41, 42), concluyéndose de acuerdo con lo previsible, que la conformación más estable es la de semisilla. De estos estudios se concluye también la existencia de una segunda conformación de mayor energía

(1000 cal/mol) correspondiente a una forma flexionada, en la que los dos átomos de carbono que no pertenecen al plano se sitúan ambos del mismo lado de dicho plano. El paso de una de las formas de semisilla a la otra tiene lugar pasando no por la forma plana sino precisamente a través de la forma flexionada menos favorecida. La altura de la barrera que separa el paso de la forma de semisilla a la flexionada (correspondiente probablemente a una conformación intermedia en la que cinco átomos del anillo son coplanarios) es de 6,31 Kcal/mol según datos obtenidos por espectroscopía de infrarrojo lejano del vapor. Este valor concuerda satisfactoriamente con el obtenido para la energía libre de activación (una vez hechas las correcciones oportunas) para el equilibrio de interconversión de las dos formas de semisilla equivalentes del dihidropirano en solución de cloruro de vinilo, procedente del estudio de la variación del espectro de RMN protónico a baja temperatura.

La presencia de sustituyentes en un ciclo afecta lógicamente a las energías de las distintas conformaciones. Es conocida, por ejemplo, la tendencia de gran número de sustituyentes a situarse en posición ecuatorial y no axial, al objeto de evitar interacciones paralelas del tipo 1,3-sin-diaxial. Sin embargo, sólo en el caso de algunos sustituyentes particulares (como, por ejemplo, el grupo ter-Bu), y aún así en situaciones muy especiales la molécula adopta una conformación distinta de la de silla, conservándose ésta indefectiblemente para la casi generalidad de



sustituyentes y configuraciones relativas. En un hexáciclo polisustituído existen, en general, dos formas de silla distintas, a las que corresponderán distintas energías en función de la diferente situación relativa de los sustituyentes. Estas dos formas se encuentran sufriendo un equilibrio de interconversión con una cinética más o menos rápida dependiente de la barrera que se opone al paso de una a otra forma. En la Sección I.3 se ha considerado en detalle este problema y sus implicaciones experimentales en el caso de la técnica de espectroscopía de RMN, según las cuales si la energía de activación es inferior a  $\sim 15$  Kcal/mol, el espectro de RMN a temperatura ambiente corresponde a una media pesada de los de las dos conformaciones en equilibrio de interconversión, pudiendo expresarse cada parámetro espectral por

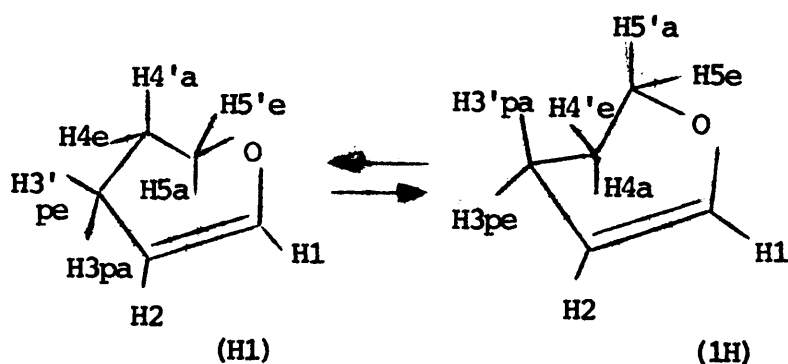
$$p^{\text{obs}} = x_1 p_1 + x_2 p_2$$

en donde  $x_1$  y  $x_2$  son las fracciones molares de las dos formas de silla y  $p_1$  y  $p_2$  el respectivo valor del parámetro  $p$  en una y otra conformación.

La energía de activación correspondiente al equilibrio de interconversión depende poco del número de sustituyentes y de su configuración relativa, obteniéndose, por ejemplo, un valor análogo para dicha magnitud en una gran variedad de ciclohexanos sustituídos (43). Es razonable, pues, suponer que en el caso de los compuestos que se estudian en el presente trabajo la energía de activa-

ción correspondiente al proceso de interconversión de las dos conformaciones de semisilla no difieran mucho del observado para el heterociclo sin sustituir. Dado que este valor está muy por debajo del límite correspondiente al intercambio "rápido" (según la escala de tiempos de RMN) no se considera la posibilidad de la existencia de un intercambio lento, según la cual habrían de aparecer en el espectro una superposición de los espectros de ambas conformaciones con una intensidad proporcional a su fracción molar. En los espectros estudiados, no se observan, por otra parte, señales adicionales a las analizadas que pudieran corresponder a formas minoritarias en equilibrio "lento" de interconversión con la mayoritaria.

Según lo anteriormente expuesto, para los compuestos que se estudian en el presente trabajo, es de esperar que las dos conformaciones posibles más favorecidas sean las correspondientes a las semisillas H1 y 1H, las cuales se encuentran sufriendo un equilibrio de interconversión conformacional, cuya energía de activación es suficientemente baja, como para que el espectro de RMN protónico observado corresponda a una media ponderada de los correspondientes a las dos formas extremas:



En una etapa inicial, no se considera la eventual existencia de las dos formas flexionadas a las que anteriormente se ha aludido y que representan mínimos energéticos conformacionales, según se deduce de los espectros de infrarrojo lejano del 2,3-dihidropirano. La posible participación de estas conformaciones en el equilibrio de interconversión se considerará más adelante. Es razonable suponer, por otra parte, que la presencia de sustituyentes incrementa la energía relativa de estas conformaciones, reduciéndose sus poblaciones relativas en cantidad suficiente como para poder tratar el problema, en primera aproximación, considerando exclusivamente las dos formas de semisilla.

En la Sección II.2 se discutieron en detalle las relaciones constantes de acoplamiento protón-protón-conformación molecular, concluyéndose que existe en la actualidad una amplia base empírica para poder determinar, al menos cualitativamente, a partir de los acoplamientos observados qué conformación de entre unas pocas seleccionadas adopta mayoritariamente la molécula en estudio.

Así, una aplicación de las ecuaciones de Karplus (adaptada a carbohidratos) (44) y Garbisch (45), que relacionan las constantes de acoplamiento vecinales con el ángulo diedro entre los enlaces C-H en fragmentos  $C(sp^3)-C(sp^3)$  y  $C(sp^3)-C(sp^2)$ , respectivamente, para las distintas conformaciones que pueden adoptar estas moléculas permiten, de entrada, desestimar otras conformaciones que no sean las de semisilla. Para estas dos últimas los acoplamientos que predicen estas ecuaciones pueden verse en la Tabla 13, donde

TABLA 13

Acoplamientos (Hz) observados y calculados con las ecuaciones de Karplus  
y de Garbisch

	Ecuación de Karplus (44) <sup>a)</sup>						Ecuación de Garbisch (45) <sup>b)</sup>					
Comp.	<sup>3</sup> J <sub>34</sub>			<sup>3</sup> J <sub>45</sub>			<sup>3</sup> J <sub>46</sub>			<sup>3</sup> J <sub>23</sub>		
	obs.	calc.	calc.	obs.	calc.	calc.	obs.	calc.	calc.	obs.	calc.	calc.
	H1	1H		H1	1H		H1	1H		H1	1H	
(I)	4,12	3,36	3,36	9,40	9,75	3,05	3,60	3,05	3,05	4,88	4,60	2,87
(II)	2,87	6,90	1,35	1,96	3,05	3,05	3,24	9,75	3,05	4,99	2,87	4,60
(III)	4,27	6,90	1,35	5,47	8,88	2,78	—			—		
(IV)	5,79	6,90	1,35	7,75	8,88	2,78	—			3,25	2,87	4,60
(V)	4,62	3,36	3,36	1,76	2,78	8,88	—			2,47	2,87	4,60
(VI)	3,92	3,36	3,36	11,01	8,88	2,78	—			5,93	4,60	2,87
(VII)	2,37	1,35	6,90	1,56	2,78	8,88	—			5,27	4,60	2,87

a)  $J_{HH'} = (7,8 - 1,0 \cos \phi + 5,6 \cos 2\phi) (1 - 0,1\Delta x)$

b)  $J_{HH'} = 2,6 + 4,0 \cos^2 \phi$

se comparan con los observados para las constantes  $^3J_{34}$ ,  $^3J_{45}$ ,  $^3J_{46}$  y  $^3J_{23}$ .

Del examen de dicha Tabla es fácil determinar que de los glicales estudiados en el presente trabajo, (I), (V), (VI) y (VII) adoptan mayoritariamente la conformación (H1), mientras que (II) adopta la (1H). Para los compuestos (III) y (IV) no es tan clara esta diferenciación, si bien los valores de sus constantes de acoplamiento están más cercanos a los esperados, respectivamente, para las conformaciones 1H y H1.

Cuando se comparan los valores obtenidos para las

constantes de acoplamiento con los esperados para cada una de las conformaciones de semisilla puede concluirse que, si bien desde un punto de vista cualitativo ellos pueden más o menos identificarse con los de una u otra conformación, las diferencias entre los valores observados y los esperados son, en términos cuantitativos, mucho mayores que los errores experimentales adscribibles a los acoplamientos deducidos del análisis. Ello admite dos interpretaciones:

- 1.-Las diferencias observadas son debidas a la contribución de la conformación de semisilla en proporción minoritaria, en rápido equilibrio de interconversión conformacional con la más abundante, o
- 2.-Las diferencias observadas son debidas a que la conformación de semisilla preferida se desvía "ligeramente" de la adoptada por el anillo no sustituido, dando lugar o bien a una semisilla aplanada (flattened) o a una semisilla distorsionada (puckered). La contribución de la conformación alternativa es despreciable.

La respuesta a esta alternativa puede encontrarse estudiando la variación de las constantes de acoplamiento con la temperatura. Es evidente que, con carácter general, una variación en la temperatura llevará consigo una variación de la constante de equilibrio de interconversión, que se reflejará en los valores observados de las constantes de acoplamiento,  $J^{obs}$ . Con objeto de poder determinar la in-

fluencia sobre los parámetros medidos de una variación de la temperatura es interesante considerar las curvas representadas en la Figura 12. En ella se representa la variación de  $\Delta J_{\text{obs}}$  (incremento del acoplamiento observado en el intervalo de temperaturas 248-348 °K) en función de  $\Delta H$  (incremento de entalpia correspondiente al equilibrio de interconversión  $H1 \rightleftharpoons 1H$ ) para distintos valores de  $\Delta S$  (incremento de entropía del equilibrio de interconversión). Para el cálculo de estas curvas se ha supuesto que  $|J(H1) - J(1H)| = 10 \text{ Hz}$ , correspondiente al acoplamiento observado que muestra una mayor diferencia entre los valores que adopta para las conformaciones  $H1$  y  $1H$ . En la Figura 12 puede verse, por ejemplo, que para  $\Delta S = 0$ , una variación de 100 °K en la temperatura producirá variaciones observables en el parámetro  $J$ , que son mayores que el error total de medida para incrementos de entalpia comprendidos entre 0,125 y 2,750 Kcal/mol. Si los incrementos de entalpia y de entropía presentan el mismo signo, el intervalo de  $\Delta H$  para el que es de esperar variaciones en  $\Delta J^{\text{obs}}$  mayores que el error total de medida se hace mayor (v. gr., para  $\Delta S = 1,38$  el intervalo de  $\Delta H$  es 0,125-3,250 Kcal/mol) y, viceversa, cuando  $\Delta H$  y  $\Delta S$  tienen signo distinto dicho intervalo decrece (v. gr., para  $\Delta S = -1,38 \text{ cal/grado}\cdot\text{mol}$ , el intervalo de  $\Delta H$  es 0,125-2,250 Kcal/mol). En general, pues, puede verse que para valores razonables de  $\Delta S$  ha de esperarse una variación significativa en  $J^{\text{obs}}$ , a menos que el incremento de entalpia sea nulo, o bien muy grande. En este último

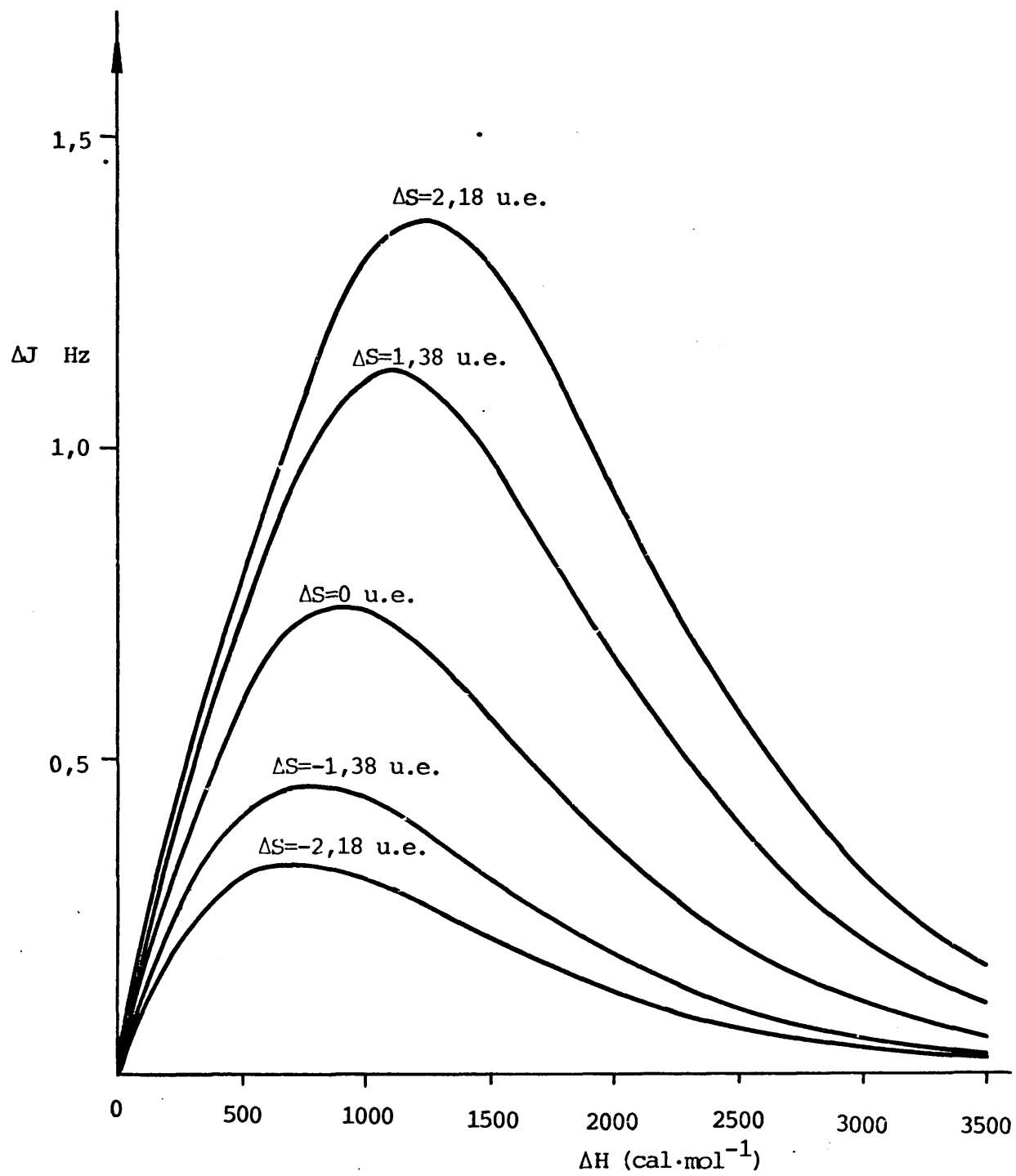
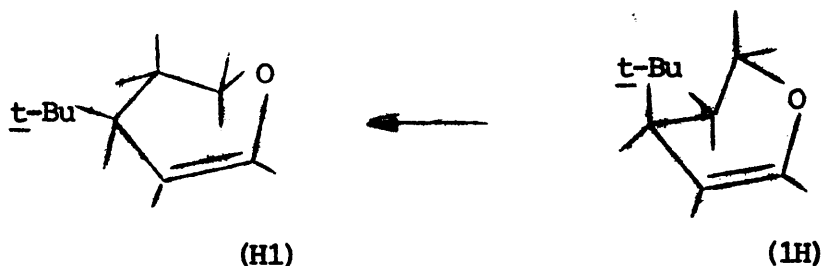


Figura 12

caso se encuentra el equilibrio conformacional correspondiente al 4-t-Butil-5,6-dihidro-4H-pirano cuyos parámetros



responden a los esperados para la conformación H1, y no muestran ningún cambio apreciable en un intervalo de variación de 115 K(46).

De los resultados expuestos en la Sección II.3 puede deducirse que la mayor parte de los compuestos estudiados en este trabajo muestran una variación de las constantes de acoplamiento con la temperatura que, para el acoplamiento de referencia, ( $|J(H1) - J(1H)| = 10 \text{ Hz}$ ), alcanza en algún caso (II) el valor de 1Hz, siendo el error estándar de medida de 0,05 Hz. Este hecho, junto con la concurrente variación observada para los restantes acoplamientos, es prueba inequívoca de la existencia del equilibrio de interconversión entre las dos formas de semisilla. Para dos de los compuestos estudiados (I) y (IV), las variaciones observadas en los acoplamientos, en un intervalo de temperatura de 100°K, son menores que el error experimental. Nuestra interpretación de este hecho es que nos encontramos ante casos en los que, circunstancialmente, el incremento de entalpía es cercano a cero, ya que los parámetros observados para estos compuestos son típicamente "intermedios" entre las correspondientes a las dos conformaciones extremas (H1) y (1H).



Recientemente, Chalmers y Hall (34) han analizado los compuestos que se estudian en este trabajo y determinado cualitativamente la conformación que adoptan en disolución. Nuestras conclusiones son concordantes con las suyas excepto en lo que se refiere a la explicación de la discordancia encontrada para los valores observados de los acoplamientos con los expresados para alguna de las conformaciones extremas, (H1) o (1H). Los citados investigadores se limitaron a examinar la variación del espectro de (IV) en un intervalo de temperaturas de 120°K encontrando, al igual que nosotros, que el espectro no mostraba cambios apreciables, extendiendo esta conclusión a toda la serie. Las desviaciones observadas para las constantes de acoplamiento las atribuyeron, entonces, a deformaciones de la conformación ideal de semisilla. Es claro que esta conclusión está basada en una generalización que no es válida, habiendo tenido además la poca fortuna de elegir un compuesto que no muestra variación de su espectro con la temperatura. En todo caso, la detección de variaciones espectrales con la temperatura requiere técnicas de análisis más precisas que las empleadas por los citados investigadores. La hipótesis de la existencia de una conformación de semisilla distorsionada como explicación del hecho de que los acoplamientos no cambien con la temperatura, requieren por otra parte, que el incremento de energía libre del equilibrio de interconversión entre las dos semisillas distorsionadas sea extraordinariamente grande ( $|\Delta G| \approx 4,5$  Kcal/mol). Ello no es razonable dado que para

los restantes compuestos, que en definitiva son isómeros configuracionales, se obtienen valores menores para dicha magnitud, no existiendo, por otra parte, interacciones especiales conocidas que pudieran explicar esta situación sólo para los compuestos (I) y (IV).

Por todo ello, el modelo escogido en el presente trabajo para el estudio de la conformación molecular de los glicales acetilados consiste en aceptar la existencia de un equilibrio de interconversión conformacional entre las dos formas "ideales" de semisilla H1 y 1H. Acerca de las constantes de acoplamiento se acepta, en principio, que dependen exclusivamente de la orientación relativa de los protones acoplados y de la orientación de los sustituyentes unidos a los mismos carbonos que los protones implicados en el acoplamiento. Ello permite identificar acoplamientos en distintos isómeros, lo que facilita el tratamiento de los datos.

b) Elección de constantes de acoplamiento para las dos conformaciones de semisilla, H1 y 1H.

Una vez admitida la hipótesis del intercambio conformacional, el objetivo se centra en la determinación de las fracciones molares correspondientes a las dos conformaciones de semisilla H1 y 1H.

Si se conservan los acoplamientos correspondientes a una y otra conformación,  $p_1$  y  $p_2$ , las fracciones molares son, obviamente

$$x_1 = \frac{|p^{\text{obs}} - p_1|}{|p_2 - p_1|} \quad \text{y} \quad x_2 = \frac{|p^{\text{obs}} - p_2|}{|p_2 - p_1|}$$

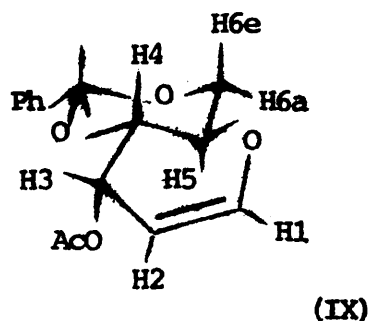
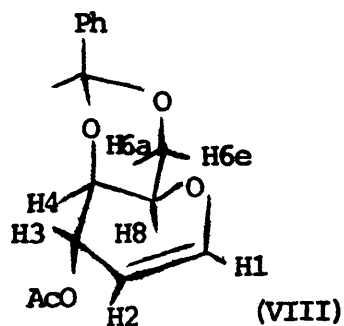
El problema, sin embargo, consiste en que en muy pocas ocasiones se dispone de valores de garantía para los acoplamientos de las conformaciones extremas. Estos acoplamientos pueden determinarse, en principio, por congelación del equilibrio, es decir, disminuyendo suficientemente la temperatura hasta el punto de que la cinética de interconversión sea menor que  $|p_2 - p_1|$  expresado en  $\text{seg}^{-1}$ . Desde el punto de vista práctico, estas condiciones no son siempre alcanzables debido o bien a limitaciones instrumentales o bien a perturbaciones en la muestra originadas por la disminución de la solubilidad o el cambio de fase del disolvente. En todo caso, suele ocurrir que al congelar el equilibrio sólo se observe el espectro del conformero que se encuentra en forma mayoritaria.

Para evaluar los acoplamientos correspondientes a las dos conformaciones H1 y 1H suele acudir también al recurso de transformar acoplamientos de otras moléculas análogas que se encuentren en una conformación bloqueada, o que por la naturaleza de sus sustituyentes (grupos t-Bu, por ejemplo) sea razonable aceptar la existencia del conformero particular en proporciones cercanas al 100 %.

Por último, es posible intentar evaluar teóricamente los valores de los acoplamientos a partir de las ecuaciones existentes en la actualidad que relacionan dichos acoplamientos

con la orientación relativa de los protones implicados en el acoplamiento, y con la naturaleza y orientación de los sustituyentes que intervienen en el fragmento molecular considerado.

En nuestro caso, no ha sido posible la congelación del equilibrio debido a razones de orden experimental (véase Sección II.3). La transformación de los valores medidos (47) para los acoplamientos de los siguientes compuestos bloqueados,



si bien son útiles en una discusión cualitativa de las conformaciones preferentemente adoptadas por los glicales acetilados, no proporciona resultados satisfactorios en su interpretación cuantitativa, debido, probablemente, a que no están medidos con suficiente precisión, o bien, a la existencia de efectos sobre los acoplamientos de la orientación de sustituyentes en carbonos adyacentes a los que soportan algunos de los protones implicados. Asimismo, la transferencia de los acoplamientos entre protones del fragmento C4-C5 procedentes de las aldopentopiranosas acetiladas (44) también resultó ineficaz debido, probablemente, a la distorsión de dicho fragmento respecto a la forma de silla del ciclo saturado.

Una exhaustiva revisión bibliográfica de las ecuaciones existentes para dar cuenta del efecto de la naturaleza y orientación de los sustituyentes sobre las constantes de acoplamiento, nos han proporcionado únicamente las propuestas por Abraham y Gatti (48) y por Phillips y Wray (49) para fragmentos de etano disustituídos y la propuesta por Abraham (50) para acoplamientos anti en etanos 1,1,2,2-tetrasustituídos. Dado que los glicales estudiados pueden considerarse como etanos tri- o tetra-sustituídos, la única ecuación válida es esta última, y aún así los resultados obtenidos con esta ecuación son discutibles debido a la distorsión de los ángulos diedros comentada antes.

Con objeto de solventar esta dificultad hemos aplicado dicha ecuación exclusivamente para el cálculo de la constante de acoplamiento  $J_{4a5a}$ , dado que el fragmento C4-C5 del ciclo debe ser el menos distorsionado. La utilización de la ecuación de Abraham con las electronegatividades dadas por Huggins (51) nos proporcionó el valor  $J_{4a5a} = 11,9$  para (II) y (III) y el valor  $J_{4a5a} = 11,2$  para (IV), (V), (VI) y (VII). Se hizo asimismo una evaluación de las constantes  $J_{4a5e}$ ,  $J_{4e5a}$  y  $J_{4e5e}$  en los compuestos (I) y (II), para lo cual se utilizaron las ecuaciones de Abraham y Gatti y de Phillips y Wray corrigiendo los valores obtenidos de acuerdo con la tendencia predicha por dichas ecuaciones para el efecto del sustituyente no considerado. Se hicieron para ello los dos cálculos posibles considerando los fragmentos como disustituídos y se consideró como valor

probable de las constantes el obtenido como media ponderada de los dos valores obtenidos, pesados con la inversa de la pendiente de la variación predicha por las ecuaciones para el efecto del sustituyente no considerado. Los valores obtenidos por este método fueron:  $J_{4a5e} = 4,4$  ;  $J_{4e5a} = 1,5$  y  $J_{4e5e} = 1,9$ .

Estos valores, junto con los evaluados más arriba para  $J_{4a5a}$  nos permitirían ya obtener las fracciones molares de las dos conformaciones de semisilla para todos los compuestos estudiados, basándonos exclusivamente en los valores de los acoplamientos observados en el fragmento C4-C5. Ello significaría prescindir voluntariamente de una gran cantidad de datos experimentales que contienen información respecto al equilibrio de interconversión. Con el objetivo de utilizar el mayor número de datos experimentales se sometieron éstos a un tratamiento con el programa GLIC, descrito en II.1.4. Como se estableció en esa Sección, mediante la utilización de este programa se pretende determinar conjuntamente las fracciones molares de las dos conformaciones de semisilla para cada uno de los compuestos, así como los acoplamientos correspondientes a estas dos formas. El comportamiento del sistema de ecuaciones a tratar, debido a la forma de las expresiones que dan los acoplamientos observados en función de los correspondientes a las dos conformaciones de semisilla, es muy peculiar, siendo necesario en muchas ocasiones fijar, al menos, uno de los parámetros a determinar. Aún así, creemos que éste es el método más

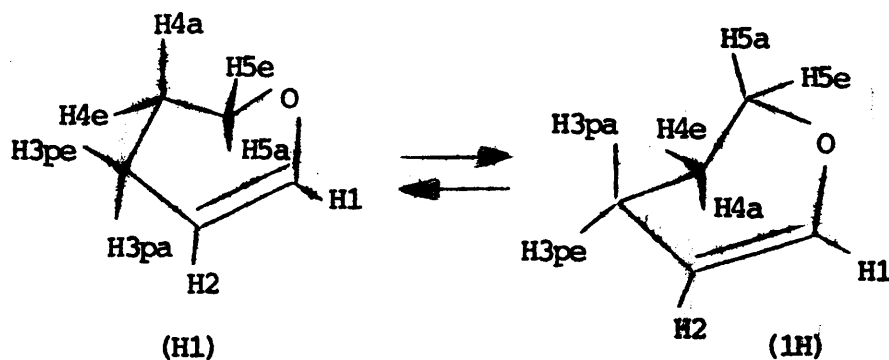
apropiado de tratamiento de los datos experimentales, pues, una vez fijado el parámetro seleccionado e introducidas las condiciones entre incógnitas que se deseen, la solución está bien determinada. El procedimiento es, además, consistente pues la solución final no depende del parámetro particular elegido para determinar las fracciones molares que constituyen parte de la solución.

Para la aplicación del programa GLIC, se escogieron los acoplamientos dados en la Tabla 14, que son los que presentan una diferencia  $|J(H1)-J(1H)| > 1,5$  Hz, no incluyéndose aquellos cuya diferencia es menor. En principio, se impuso sobre las incógnitas el mayor número posible de restricciones, identificándose todos aquellos acoplamientos con una misma disposición estereoquímica de los protones implicados y una misma orientación de los sustituyentes unidos a los carbonos que soportan a dichos protones. En la Tabla 14 se señalan los acoplamientos que se consideran comunes a los distintos compuestos estudiados. También se identificaron, en una primera etapa, los acoplamientos del fragmento C4-C5 de los compuestos (I) y (II) con sus análogos en (III), (IV), (V), (VI) y (VII), despreciando, en principio, el efecto del sustituyente  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  en C5.

Como parámetro a fijar se eligió el acoplamiento  $J_{4a5a}$ , realizándose varios cálculos para distintos valores de dicho acoplamiento comprendidos entre 11,0 Hz y 13,5 Hz. El primer valor corresponde al observado para esta constante en (VI), constituyendo, pues, un límite mínimo, pues de otra

TABLA 14

Identificación de acoplamientos para los compuestos estudiados en sus dos conformaciones de semisilla.



J	(I)		(II)		(III)		(IV)		(V)		(VI)		(VII)	
	H1	1H	H1	1H	H1	1H	H1	1H	H1	1H	H1	1H	H1	1H
13pa 13pe	x		x	x			x	x	x	x	x	x	x	x
23pa 23pe	x		x	x			x	x	x	x	x	x	x	x
24a 24e	x		x	x			x	x	x	x	x	x	x	x
3pa4e 3pe4a	x		x						x	x	x	x		
3pa4a 3pe4e				x	x	x	x	x					x	x
3pa5a 3pe5e	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
4a5e 4e5a	x		x	x					x	x			x	x
4a5a 4e5e	x		x	x	x	x	x	x			x	x		



forma se obtendría un valor negativo para la fracción molar de (VI) en la conformación H1 (el valor de  $J_{4e5e}$  para la conformación 1H es  $\sim 2\text{Hz}$ ). Como límite máximo se escogió el valor de 13,5 Hz, que correspondería ya a un valor demasiado elevado para esta constante, a juzgar por lo que puede esperarse de datos empíricos. Los valores resultantes del cálculo para otros acoplamientos se examinaron de un modo análogo, imponiéndose límites cada vez más estrechos sobre el intervalo de barrido de  $J_{4a5a}$ .

Para el caso de máximas restricciones entre incógnitas, se comprobó que el programa GLIC era incapaz de converger hacia una solución. Por ello, se fueron relajando las condiciones entre incógnitas hasta llegar a soluciones aceptables. Relajar condiciones entre incógnitas equivale a deshacer identificaciones entre ellas o, lo que es lo mismo, a admitir efectos sobre los acoplamientos o sobre la conformación de la configuración de sustituyentes en otros átomos de carbono. El caso más evidente corresponde al acoplamiento de largo alcance  $^4J_{3pa5a}$  que parece depender de la configuración del grupo acetilo en C4. Del mismo modo, se admitió que el acoplamiento  $^3J_{23pe}$  era distinto para distintas configuraciones del grupo acetilo en C4, y que  $^3J_{4e5a}$  mostraba distinto valor para los hexeno- que para los pentenopiranosidos. Como datos observados se utilizaron, en una primera etapa, los procedentes de los análisis a temperatura ambiente, debido a su mayor precisión y a que todos muestran unos errores comparables. En el inter-

TABLA 15

Acoplamientos (Hz) de las conformaciones de semisilla H1 y 1H y fracciones molares de (H1) a 26°C de los compuestos estudiados y sus errores de ajuste resultantes de la aplicación del programa GLIC, para un valor fijo de  $^3J_{4a5a}$  a 11,63 Hz.

$^4J_{13pa}$		-2,1±0,1	$^4J_{13pe}$		-0,5±0,1	
$^3J_{23pa}$	(e)	1,9±0,2	$^4J_{23pe}$	(e)	6,0±0,1	
$^3J_{23pa}$	(t)	1,7±0,2	$^3J_{23pe}$	(t)	5,4±0,1	
						<u>x(H1)</u>
$^4J_{24a}$		-0,5±0,1	$^4J_{24e}$		1,9±0,1	(I) 0,76±0,01
$^3J_{3pa4e}$		4,7±0,1	$^3J_{3pe4a}$		3,9±0,1	(II) 0,13±0,01
$^3J_{3pa4a}$		8,3±0,3	$^3J_{3pe4e}$		2,0±0,1	(III) 0,60±0,01
$^4J_{3pa5a}$	(e)	1,0±0,1	$^4J_{3pe5e}$	(e)	1,7±0,2	(IV) 0,36±0,01
$^4J_{3pa5a}$	(t)	-0,2±0,2	$^4J_{3pe5e}$	(t)	1,9±0,1	(V) 0,87±0,02
$^3J_{4a5e}$	(p)	4,2±0,2	$^3J_{4e5a}$	(p)	1,6±0,1	(VI) 0,94±0,01
$^3J_{4a5e}$	(h)	4,2±0,2	$^3J_{4e5a}$	(h)	1,4±0,1	(VII) 0,94±0,01
$^3J_{4a5a}$		11,63	$^3J_{4e5e}$		2,0±0,8	

(e): eritro, misma configuración de los carbonos C3 y C4

(t): treo, distinta configuración

(p): pentenopiranosido (I) y (II)

(h): hexenopiranosido (III), (IV), (V), (VI) y (VII)

TABLA 16

Acoplamientos observados (Hz) y calculados mediante la aplicación del programa GLIC para un valor fijo de  $^3J_{4a5a} = 11,63$  Hz.

	J	J <sub>obs</sub>	J <sub>calc</sub>	J <sub>obs</sub> -J <sub>calc</sub>
(I)	13	-0,96	-0,87	-0,09
	23	4,88	5,03	-0,15
	24	0,21	0,10	0,11
	34	4,12	4,10	0,02
	35	1,50	1,50	0,00
	45a	9,40	9,29	0,11
	45e	3,60	3,60	0,00
(II)	13	-0,75	-0,68	-0,07
	23	4,94	4,97	-0,03
	24	1,58	1,56	0,02
	34	2,87	2,85	0,02
	35	1,71	1,64	0,07
	45a	3,24	3,26	-0,02
	45e	1,96	1,96	0,00
(III)	34	4,27	4,30	-0,03
	35	1,03	1,16	-0,13
	45	5,47	5,48	-0,01
(IV)	13	-1,39	-1,45	0,06
	23	3,25	3,25	0,00
	24	0,44	0,48	-0,04
	34	5,79	5,78	0,01
	35	0,74	0,67	0,07
	45	7,75	7,74	0,01
(V)	13	-1,90	-1,90	0,00
	23	2,47	2,44	0,03
	24	1,63	1,55	0,08
	34	4,62	4,63	-0,01
	35	1,07	1,07	0,00
	45	1,76	1,74	0,02
(VI)	13	-0,46	-0,56	0,10
	23	5,93	5,81	0,12
	24	-0,40	-0,33	-0,07
	34	3,92	3,94	-0,02
	45	11,01	11,10	-0,09
(VII)	13	-0,55	-0,56	0,01
	23	5,26	5,23	0,03
	24	1,63	1,73	-0,10
	34	2,39	2,40	-0,01
	45	1,51	1,53	-0,02

valo en que se barrió  $^3J_{a5a}$  (11,0-13,5 Hz), el sistema proporcionó ajustes muy parecidos. Este intervalo puede reducirse al comprendido entre 11,25 Hz-12,00 Hz. El primer límite viene fijado por la obtención de un valor  $<1$  para la fracción molar de H1 en (VI) y el segundo, porque, para ese valor,  $^3J_{4e5a} > ^3J_{4e5e}$ , en contraposición a hechos empíricos bien fundamentados (52). Se optó por tanto, por escoger para  $^3J_{4a5a}$  el valor medio del intervalo,  $^3J_{4a5a} = 11,63$  Hz y aceptar la solución proporcionada por el programa GLIC para cuando se fija dicho parámetro al valor indicado. Los resultados de la aplicación del programa así como los datos observados y calculados, pueden verse en las Tablas 15 y 16.

c) Energías libres de los equilibrios de interconversión conformacional H1  $\rightleftharpoons$  1H

En la figura 13 se ilustran gráficamente las fracciones molares correspondientes a cada una de las conformaciones de semisilla, obtenidas de la aplicación del programa GLIC y se indica, además, el valor de  $\Delta G^\circ$  (incremento de energía libre del equilibrio de interconversión conformacional a 25°C,  $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ ;  $K = x(H1)/x(1H)$ ). Como ya habíamos adelantado, puede comprobarse cómo todos los compuestos estudiados a excepción de (II) y (III) prefieren adoptar, en mayor o menor grado, la conformación de semisilla H1. En la Tabla 17, se dan los valores correspondientes a  $\Delta G^\circ$  con sus correspondientes errores. Las primeras columnas se refieren a dichos valores y a los errores

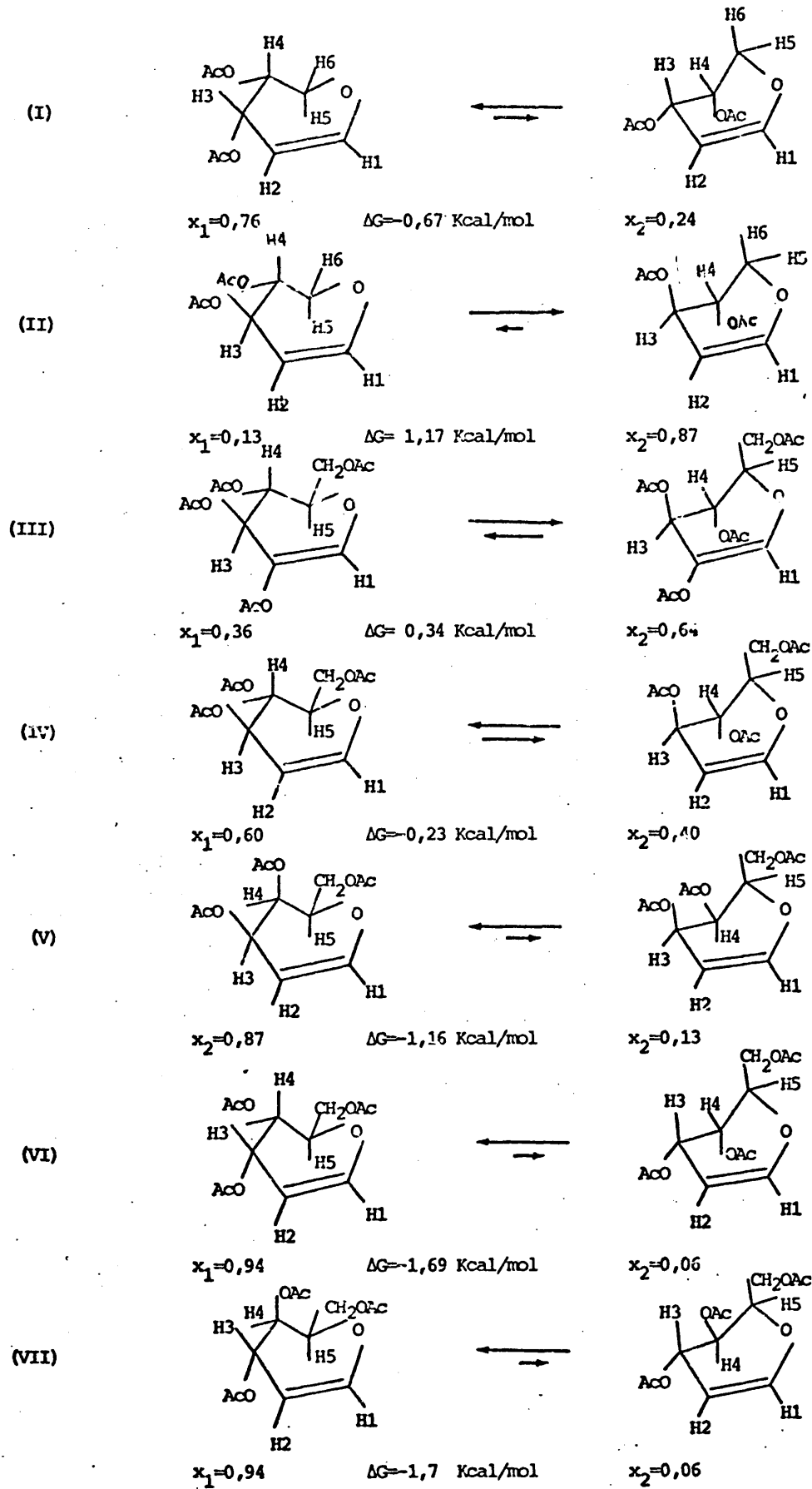


Figura 13

**TABLA 17**

Energías libres (Kcal/mol) a 26°C y sus errores, correspondientes a los equilibrios de interconversión entre las dos conformaciones de semisilla H1 ≠ 1H

	$\Delta G$ a)	$\Delta G$ b)	$\Delta G$ c)
(I)	-0,67±0,06	-0,7 ±0,1	-0,6±0,2
(II)	1,17±0,28	1,1 ±0,2	1,1±0,1
(III)	0,34±0,10	0,35±0,03	0,3±0,1
(IV)	-0,23±0,06	-0,23±0,02	-0,3±0,1
(V)	-1,16±0,33	-1,1 ±0,2	-1,2±0,3
(VI)	-1,69±0,14	1,8 ±0,4	>1,4
(VII)	-1,7 ±1,6	1,9 ±0,5	>1,4

a) Energías libres y errores estándar para el ajuste correspondiente a  $^3J_{4a5a} = 11,63$  Hz

b) Energías libres y errores totales correspondientes a admitir ±0,4 Hz de incertidumbre en el valor de  $^3J_{4a5a}$  que se fija

c) Energías libres y errores totales

estándar derivados del ajuste que lleva a cabo el programa GLIC. En las columnas siguientes se dan los valores de  $\Delta G^\circ$  y sus errores totales correspondientes a la circunstancia de admitir una incertidumbre de  $\pm 0,4$  Hz en el valor de  $^3J_{4a5a} = 11,63$  Hz que se mantiene fijo en el proceso de ajuste. En las últimas columnas se dan por último los valores de  $\Delta G^\circ$  y sus errores totales, que pueden cubrir todos los resultados que podrían obtenerse razonablemente, aún adoptando condiciones entre los acoplamientos de las formas extremas, distintas de las adoptadas por nosotros.

Es norma en este tipo de estudios intentar racionalizar la preferencia conformacional mostrada por los compuestos estudiados, basándose en un esquema aditivo de energías de interacción entre los distintos grupos que constituyen la molécula. Con estos fines, muchos investigadores utilizan de  $\Delta G^\circ$ , si bien sería más estricto utilizar los de  $\Delta H^\circ$ . Tal manera de proceder se debe a varias razones, entre las que se cuentan el hecho de que  $\Delta G^\circ$  es más fácil de obtener experimentalmente y el de que, en muchos casos, la hipótesis de que  $\Delta S^\circ \approx 0$  suele cumplirse. Para nuestros compuestos, se ha observado que éste no es el caso, por lo que la racionalización de las preferencias conformacionales se hará en términos de los valores de  $\Delta H^\circ$  que se discuten en el Capítulo siguiente.

d) Entalpías y entropías de los equilibrios de interconversión conformacional  $H1 \rightleftharpoons 1H$

Como ya se especificó en la Sección II.3, sólo se efectuaron análisis completos de espectros a temperaturas distintas de la ambiente para los compuestos correspondientes a sistemas de seis espines (I, II y III). Los parámetros obtenidos para estos tres compuestos son, pues, mucho más fiables que los de los restantes. El compuesto (IV) no muestra una detectable variación de sus parámetros magnéticos con la temperatura, lo cual, unido al valor obtenido para  $\Delta G^{\circ} = -0,23$  Kcal/mol permite obtener  $\Delta H^{\circ} (\simeq 0)$  y  $\Delta S^{\circ}$  con relativa fiabilidad. El compuesto (V) muestra una gran variación de sus parámetros magnéticos con la temperatura, y su espectro es relativamente cercano al correspondiente a la aproximación de primer orden por lo que, aún no habiendo llevado a cabo análisis completos de sus espectros, sus parámetros observados pueden considerarse como de una fiabilidad razonable. Los parámetros observados para los compuestos (VI) y (VII), por el contrario, son de escasa fiabilidad, debido principalmente, a los espectros extraordinariamente complejos a que dan lugar, y a la dificultad consiguiente de extraer valores de alguna garantía para los acoplamientos.

Para la determinación de los valores de  $\Delta H^{\circ}$  y  $\Delta S^{\circ}$ , que se suponen constantes en el intervalo de temperaturas medido, se utilizó el programa ENER, descrito en la Sección II.1.4. En principio, se mantuvieron fijos los acoplamientos



TABLA 18

Incrementos de entalpía (Kcal/mol) y de entropía (u.e.) correspondientes al equilibrio de interconversión entre las dos conformaciones de semi-silla H1  $\frac{1}{2}$  H

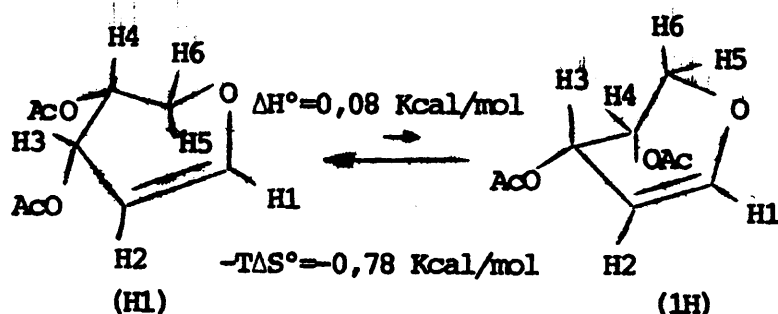
	a)		b)		c)	
	$\Delta H$	$\Delta S$	$\Delta H$	$\Delta S$	$\Delta H$	$\Delta S$
(I)	0,09 $\pm$ 0,05	2,6 $\pm$ 0,2	0,09 $\pm$ 0,06	2,6 $\pm$ 0,2	0,07 $\pm$ 0,08	2,4 $\pm$ 0,4
(II)	1,30 $\pm$ 0,09	0,6 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,5
(III)	0,46 $\pm$ 0,04	0,4 $\pm$ 0,1	0,46 $\pm$ 0,04	0,4 $\pm$ 0,1	0,46 $\pm$ 0,04	0,6 $\pm$ 0,3
(IV)	0,00 $\pm$ 0,06	0,7 $\pm$ 0,2	0,0 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,4	0,0 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,4
(V)	-1,5 $\pm$ 0,2	-1,1 $\pm$ 0,7	-1,5 $\pm$ 0,5	-1 $\pm$ 2	-1,5 $\pm$ 0,6	-1 $\pm$ 2
(VI)	-1,2 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,6	-1,2 $\pm$ 0,6	1 $\pm$ 2	?	?
(VII)	-0,9 $\pm$ 0,1	2,9 $\pm$ 0,3	-0,9 $\pm$ 0,8	3 $\pm$ 3	?	?

- a) Incrementos de entalpía y entropía y sus errores estándar para el ajuste correspondiente a  $^3J_{4a5a}=11,63$  Hz
- b) Incrementos de entalpía y entropía y sus errores correspondientes a admitir  $\pm 0,4$  Hz de incertidumbre en el valor de  $^3J_{4a5a}$  que se fija
- c) Incrementos de entalpía y entropía y errores totales

correspondientes a las conformaciones extremas de semisilla. Los resultados obtenidos para  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  para los compuestos (I) a (VII) se dan en las primeras columnas de la Tabla 18, junto con sus errores estándar. Las diferencias entre valores observados y calculados para los 155 acoplamientos incluidos en el ajuste son comparables a los dados en la Tabla 16. Con propósitos de comparación se llevó a cabo otro cálculo, en el que se dejaron variar también los acoplamientos de las formas extremas, a excepción de  $^3J_{4a5a}$  que se fijó al valor anteriormente señalado de 11,63 Hz. Los valores obtenidos tanto para los acoplamientos como para  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  difieren poco de los procedentes del cálculo anterior. En las columnas siguientes de la Tabla 18 se dan los valores de  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  y sus errores totales cuando se tiene en cuenta la propagación de los errores de los acoplamientos observados. Por último, en las columnas finales de la Tabla 18, se dan los valores de  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  y sus errores totales cuando se tiene en cuenta la posibilidad de otras elecciones razonables de los acoplamientos para las conformaciones extremas. Como puede verse en la Tabla 18, y de acuerdo con la discusión inicial sobre la fiabilidad de los acoplamientos medidos, los valores de  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  son significativos para los compuestos (I) a (V), mientras que para (VI) y (VII) no es posible su determinación con un mínimo de garantía.

De los resultados expuestos en la Tabla 18 puede deducirse, como adelantábamos en la Sección anterior, que la influencia relativa del término entrópico  $\Delta S^\circ$  sobre la posi-

ción de equilibrio de interconversión en estos compuestos no es despreciable. Ello es especialmente patente en el caso del compuesto (I), que merece discutirse con algún detalle. Si se aceptan como buenos los valores seleccionados para los acoplamientos de las conformaciones extremas, el valor resultante para  $\Delta H^\circ$  es, aunque muy pequeño, positivo, lo que favorecería un ligero desplazamiento del equilibrio hacia la conformación de semisilla (1H)



El desplazamiento del equilibrio observado hacia la conformación (H1) tiene su origen, pues, en el término  $-T\Delta S^\circ$ . El valor obtenido para  $\Delta S^\circ = 2,6 \text{ u.e.}$  es ciertamente alto, cuando se compara con datos empíricos existentes para equilibrios análogos (13, 53). Dentro del modelo aceptado, y para la precisión de los análisis efectuados puede afirmarse sin embargo, que el valor obtenido es correcto. Aún admitiendo la imprecisión derivada de la selección de acoplamientos en las conformaciones extremas, y en el caso más desfavorable, el valor de  $\Delta S^\circ$  sería como mínimo de 1,7 u.e.

La interpretación del valor encontrado para  $\Delta S^\circ$  de (I) no es simple. Como se expuso en la Sección I.3, el incremento de entropía del equilibrio de interconversión viene dado por

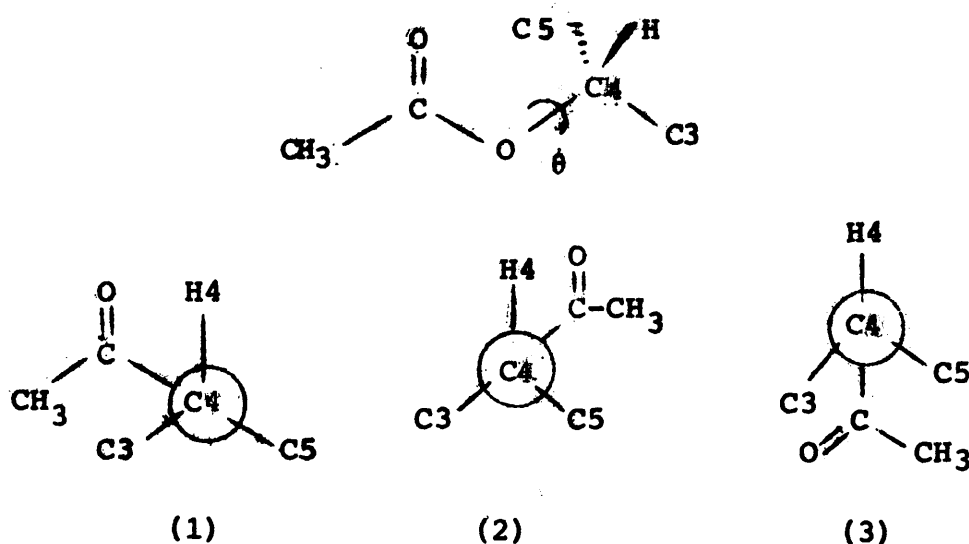
$$\Delta S^{\circ} = R \ln(Q_{H1}/Q_{1H}) + RT(\partial \ln(Q_{H1}/Q_{1H})/\partial T)$$

en donde  $Q_{H1}$  y  $Q_{1H}$  son las funciones de partición, correspondientes a las conformaciones de semisilla  $H1$  y  $1H$  (considerando, en principio, rígidos los grupos acetoxilo en una conformación determinada) las cuales pueden factorizarse en un producto de contribuciones de las que las rotaciones y las vibraciones pueden ser distintas para cada conformación de semisilla. Para posiciones análogas de los grupos acetilo, los momentos de inercia de los dos conformeros no difieren mucho, por lo que es improbable que el término correspondiente a la función de partición de rotación rígida,  $Q_{rot}$ , pueda dar cuenta del  $\Delta S^{\circ}$  observado. Respecto a la contribución correspondiente a  $Q_{vib}$ , nada podemos decir, por no conocer la asignación de modos normales de vibración para estas moléculas, pero bastaría una diferencia de  $150 \text{ cm}^{-1}$  en los modos de vibración de más baja frecuencia para dar cuenta de la mayor parte del  $\Delta S^{\circ}$  observado.

Sin embargo, lo más razonable es interpretar el  $\Delta S^{\circ}$  observado en términos de la rotación o rotaciones internas del grupo acetoxilo respecto al enlace que lo une al anillo de dihidropirano. A tal efecto, sería de gran interés estudiar el equilibrio de interconversión para moléculas análogas en las que los sustituyentes fuesen "cónicos" (Cl, Br, CN, etc.; en general cualquiera que no lleve asociados grados de libertad de rotación interna). El grupo acetoxilo es muy complicado para poder llevar a cabo un estudio riguroso del problema de la rotación interna. La conformación

en la que el grupo metilo se sitúa en posición "trans" respecto al radical alquilo es, en los acetatos de alquilo más estable que en la "cis" y su energía es inferior al menos en  $\sim 3$  Kcal/mol, por lo que no ha lugar a considerar esta última en la discusión.

Una segunda posibilidad de rotación interna es la que puede tener lugar en torno al enlace que une al grupo acetoxilo al anillo de dihidropirano



Aún reduciendo el problema a la existencia de sólo esta rotación interna, no es posible llevar a cabo un tratamiento estricto sin conocimiento de la función potencial de rotación en torno al enlace O-C,  $V=f(\theta)$ . En términos cualitativos, podemos decir (54) que las contribuciones a las entropías de las dos conformaciones de semisilla, caracterizadas ahora por distintas orientaciones (axial o ecuatorial) de los grupos acetoxilo que entran como sustituyentes en los C3 y C4, diferirán en la medida en que difieran sus correspondientes funciones potenciales de rotación en torno

a los enlaces C-O. Cuanto menores sean las barreras del potencial de rotación interna, mayor será la contribución a la entropía de cada una de las formas (1), (2) y (3), pues nos encontramos más cerca del caso de rotación interna libre. Por el contrario, si las barreras de rotación son altas, es decir, estamos más cerca del caso de un potencial correspondiente al oscilador armónico, para cada uno de los rotámeros (1), (2) y (3), la contribución a la entropía será del orden de las correspondientes a las contribuciones vibracionales, que son mucho menores que las rotacionales. Queda por último, por considerar, la "entropía de mezcla" debida a la existencia conjunta de las tres conformaciones (1), (2) y (3) con poblaciones correspondientes a los tres mínimos de la función de energía potencial de rotación. Dado que en (I) existen dos grupos acetoxilo el número de mínimos previsibles es de 9, por lo que la contribución de la entropía de mezcla será

$$\Delta S_{\text{mezcla}}^{\text{O}} = -R \sum_{i=1}^9 x_{i(\text{H1})} \ln x_{i(\text{H1})} - \\ - \sum_{i=1}^9 x_{i(\text{1H})} \ln x_{i(\text{1H})}$$

Así, si, por ejemplo, en la conformación de semisilla (1H) sólo hubiera una de las nueve conformaciones de rotación de los grupos acetoxilo poblada mayoritariamente (>90 %), mientras que en la H1 lo estuvieran dos con poblaciones similares,  $\Delta S_{\text{mezcla}}^{\text{O}} = R \ln 2 = 1,38 \text{ u.e.}$ , y si en lugar de dos fueran tres,  $S_{\text{mezcla}}^{\text{O}} = R \ln 3 = 2,18 \text{ u.e.}$  El examen de

modelos moleculares de (I), no pone de manifiesto, sin embargo, ninguna interacción especial compatible con las hipótesis del párrafo anterior. Los resultados de cálculos mecánicos realizados con este fin y que se exponen más adelante tampoco indican claramente que el término  $\Delta S^{\circ}_{\text{mezcla}}$  sea el único responsable del  $\Delta S^{\circ}$  observado. Por todo ello, concluimos que el valor relativamente alto obtenido para  $\Delta S^{\circ}$  de (I), se debe probablemente a la adición de términos que eventualmente tienen el mismo signo y que corresponden a las distintas contribuciones discutidas en párrafos anteriores.

Otra posibilidad a considerar es el fallo del modelo que estamos considerando, según el cual el equilibrio de interconversión tiene lugar exclusivamente entre las dos conformaciones de semisilla (H1) y (1H) y, consecuentemente, tener en cuenta el efecto de admitir otra u otras dos conformaciones en el equilibrio, tales como las conformaciones "plegadas" que parecen deducirse de los espectros de IR lejano del dihidropirano. Si se aceptan como válidos los valores obtenidos para los acoplamientos  $^3J_{45}$  y  $^3J_{45'}$  de estas conformaciones con la ecuación de Karplus, puede desecharse inmediatamente la posibilidad, pues, entonces, el valor  $^3J_{45e}$  debería ser mucho mayor que el observado, aún para pequeñas proporciones de estas conformaciones "plegadas". Los valores obtenidos para los acoplamientos de las dos conformaciones de semisilla H1 y 1H, mediante el programa GLIC, son, por otra parte, muy consistentes con

todas las relaciones empíricas conocidas entre acoplamientos y rasgos estereoquímicos. La admisión en el equilibrio de pequeñas proporciones de conformaciones "plegadas" deteriorarían la consistencia aludida.

Examinando los valores obtenidos para  $\Delta S^\circ$  para los componentes (I) a (V), recogidos en la Tabla 18, puede deducirse que se obtiene siempre un valor mayor para la entropía para aquellas conformaciones en las que el grupo  $\text{AcO}^-$  en C4 adopta una orientación ecuatorial y que este valor es notablemente más grande para una configuración eritro de los grupos  $\text{AcO}^-$  en C3 y C4 (compuestos (I) y (V)). Ello parece indicar que el origen de los incrementos  $\Delta S^\circ$  observados son debidos a una mayor libertad de rotación del grupo  $\text{AcO}^-$  en C4 cuando su orientación es ecuatorial, o bien a una mayor rigidez de la rotación de este grupo cuando su orientación es axial.

Como puede verse en la Tabla 18, la posición del equilibrio de interconversión  $(H1) \rightleftharpoons (1H)$ , a 25 °C, viene determinada por el término  $T\Delta S^\circ$  para los compuestos (I) y (IV), debido principalmente al pequeño valor que, en estos casos, muestra la entalpía  $\Delta H^\circ$ . Para los demás compuestos, se observa el hecho más frecuente de que es el término  $\Delta H^\circ$  quien determina la posición del equilibrio. Comparando los  $\Delta H^\circ$  obtenidos para (I) y (II), y suponiendo que no existen interacciones atractivas especiales entre los grupos  $\text{AcO}^-$ , puede concluirse que tanto el grupo  $\text{AcO}^-$  unido a C4, como el unido a C3, prefieren adoptar una orientación axial.



Si se admite un valor de 0,4 Kcal/mol (39) para la interacción entre dos grupos AcO- adyacentes en posición ecuatorial-ecuatorial (e-e), y se acepta un esquema aditivo de energías de interacción, resultarían valores de 0,40 Kcal/mol y 0,30 Kcal/mol para las preferencias axiales de los grupos AcO- en los carbonos C4 y C3, respectivamente. De la preferencia de un grupo electronegativo unido a un carbono análogo al C3 por adoptar una orientación axial existen precedentes en la bibliografía (55), habiéndose denominado a este efecto "efecto alílico" y evaluado su magnitud en 0,8 Kcal/mol, para un grupo AcO-. Sin embargo, no hay referencias para un efecto análogo en el carbono C4. Dentro del terreno especulativo los valores de  $\Delta H^\circ$  observadas para (I) y (II) podrían también interpretarse con base en la existencia de los siguientes efectos: una interacción AcO-AcO e-e repulsiva de 0,4 Kcal/mol, una tendencia a la orientación axial del AcO en C3 de 0,7 Kcal/mol (efecto alílico) y una interacción atractiva de los grupos AcO- en la conformación (1H) de (I) de 0,8 Kcal/mol. Una interacción electrostática de este tipo, debida a una favorable disposición de los dipolos del grupo AcO- ha sido postulada en (56) para dar cuenta de la mayor estabilidad de las conformaciones en las que los grupos AcO- se encuentran en una orientación alabeada ("gauche") frente a la "trans" en los 2,3-di-acetoxi-butanos. La existencia de tal interacción contribuiría también a explicar parte del  $\Delta S^\circ$  observado para (I).

De la comparación de los valores obtenidos para  $\Delta H^\circ$  en (I) y (V), y dentro siempre del mismo esquema aditivo de energías de interacción, puede deducirse que el valor de la interacción entre los grupos  $\text{AcO-}$  y  $\text{AcOCH}_2\text{-}$  en C3 y C5 respectivamente, del tipo axial-axial (a-a) es de 1,1 Kcal/mol, que no difiere excesivamente del valor normalmente aceptado en hexanopiranosidos (39) de 1,6 Kcal/mol.

Comparando los valores de  $\Delta H^\circ$  obtenidos para (III) y (IV) puede directamente concluirse que la energía de interacción entre el grupo  $\text{AcO-}$  en C2 con el grupo  $\text{AcO-}$  en C3 es mayor cuando éste ocupa una orientación pseudoecuatorial que cuando es pseudoaxial, siendo el valor de la diferencia de 0,5 Kcal/mol. A su vez, si se comparan los valores de  $\Delta H^\circ$  en (II) y (IV), y admitiendo un valor de 0,4 Kcal/mol para la energía de interacción repulsiva de los grupos  $\text{AcO-}$  en C4 y  $\text{AcOCH}_2\text{-}$  en C5 en orientación relativa (e-e), resulta para la interacción de los grupos  $\text{AcO-}$  en C3 y  $\text{AcOCH}_2\text{-}$  en C5 (a-a) un valor de 1,6 Kcal/mol en satisfactorio acuerdo con lo esperado. La diferencia entre este valor y el obtenido a partir de la comparación de los compuestos (I) y (V) puede adscribirse a los errores con que vienen afectados los  $\Delta H^\circ$  medidos, principalmente el de (V).

Por último, aceptando un valor de 0,9 Kcal/mol para la energía de interacción repulsiva (a-a) entre el H en C3 y el  $\text{AcOCH}_2\text{-}$  en C5 (39), obtendríamos, basándonos también en las conclusiones anteriores, unos valores para los  $\Delta H^\circ$  de

(VI) y (VII) de  $-0,4$  y  $-2,1$  Kcal/mol, respectivamente. Si bien los valores de  $\Delta H^\circ$  obtenidos para (VI) y (VII) no son muy fiables parece que dicha interacción habría de ser en nuestros compuestos mucho más reducida.

A la vista de las imprecisiones con que se han obtenido los valores de  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  de los compuestos (V), (VI) y (VII) es ilustrativo, dentro de un terreno bastante especulativo, llevar a las últimas consecuencias la aplicación del esquema aditivo. Si se admiten  $\Delta S^\circ$  iguales para idénticas configuraciones relativas de los grupos  $\text{AcO-}$  en  $\text{C3}$  y  $\text{C4}$ , es decir, si se fijan los valores de  $\Delta S^\circ$  en (I), (V) y (VI) al valor de  $2,6$  u.e. y los de (II), (III), (IV) y (VII) al de  $0,6$  u.e. (la media de los observados para (II), (III) y (IV)) resultarían los  $\Delta H^\circ$  que se indican en la Tabla 19, los cuales podrían interpretarse como resultantes de contribuciones aditivas de las energías de interacción que se dan también en la tabla.

En resumen, los glicales acetilados estudiados en este trabajo se encuentran sufriendo un equilibrio de interconversión conformacional entre las dos formas de semisilla ( $\text{H1}$ ) y ( $\text{1H}$ ). La posición del equilibrio a  $25^\circ\text{C}$  en dos de los casos estudiados (I) y (IV) depende del término  $-\text{T}\Delta S^\circ$ , y la influencia de éste no es despreciable en los restantes. Resultan favorecidas, en principio, las conformaciones alternativas a las que muestran una interacción  $3,5$  axial-axial entre los grupos  $\text{AcO-}$  y  $\text{AcOCH}_2-$ . Otros factores que contribuyen a desestabilizar una conformación

TABLA 19

	$\Delta S^{(*)}$ (u.e.)	$\Delta H$ (Kcal/mol)	Efectos
(I)	2,6	0,10	-(1)+(2)
(II)	0,6	1,30	(1)+(2)+(3)
(III)	0,6	0,50	(1)+(2)+(3) $\times$ 2 + (4) - (5)
(IV)	0,6	-0,05	(1)+(2)+(3) $\times$ 2 - (5)
(V)	-2,6	-1,90	(1) - (2) - (5)
(VI)	2,6	-0,90	-(1)+(2) - (3) - (6)
(VII)	0,6	-1,50	-(1) - (2) + (3) - (6)

(1) Tendencia -OAc en C3 a situarse pseudoaxial	0,45 Kcal/mol
(2) Tendencia -OAc en C4 a situarse pseudoaxial	0,60 Kcal/mol
(3) Tendencia a evitar una interacción -OAc ecuatorial-OAc (-CH <sub>2</sub> OAc) ecuatorial en carbonos contiguos	0,30 Kcal/mol
(4) Tendencia a evitar una interacción -OAc (C2)-OAc pseudoecuatorial (C3)	0,60 Kcal/mol
(5) Tendencia a evitar una interacción -OAc (C3)-CH <sub>2</sub> OAc (C5) 1,3-sin-diaxial	1,75 Kcal/mol
(6) Tendencia a evitar una interacción H(C3)-CH <sub>2</sub> OAc (5) 1,3-sin-diaxial	0,75 Kcal/mol

(\*) Valor estimado, ver texto

dada de semisilla son la presencia de grupos en carbonos adyacentes en posición ecuatorial-ecuatorial, la interacción 3,5 axial-axial entre un hidrógeno y el grupo  $\text{AcOCH}_2-$  y la posición ecuatorial del grupo  $\text{AcO}-$  tanto en C3 como en C4. Alternativamente, este último efecto puede interpretarse también como que una conformación dada de semisilla se estabiliza, cuando existe un grupo  $\text{AcO}-$  en C3 pseudo-axial (efecto alílico) y cuando se da la presencia conjunta de un grupo  $\text{AcO}-$  en C3 pseudoecuatorial y un grupo  $\text{AcO}-$  en C4 en posición axial (interacción dipolar atractiva sugerida en párrafos anteriores).

#### e) Cálculos mecánicos

De acuerdo con lo expuesto en I.4. existen diversos métodos que permiten el cálculo de la energía de tensión de una molécula en una conformación dada. Entre los métodos descritos allí elegimos los basados en la Mecánica clásica (métodos mecánicos) por ser los más estudiados y resultar más manejables que el resto.

Con objeto de aplicar dichos métodos necesitábamos un conocimiento preciso de la geometría de las moléculas estudiadas. Para ello construimos un programa de ordenador, que hemos descrito en II.1.2., que nos permitió obtener una geometría "inicial". La obtención de buenos valores de la energía de tensión de cada conformero exige, en principio, una minimización de la geometría "inicial", lo que constituye un problema de gran calibre. Por ejemplo, en una molécula tan simple como el propano existen 33 coordena-

das, e incluso después de hacer uso de toda la simetría de la molécula deben minimizarse 15 variables independientes. La magnitud que dicho problema alcanza en los glicales acetilados, junto con los buenos resultados que obtiene Rao (31, 32) en monosacáridos saturados sin optimizar la geometría, nos decidieron a utilizar la geometría inicial. Los cálculos de la energía de tensión de cada conformero se realizaron mediante el programa de ordenador descrito en II.1.3.

Inicialmente, y con objeto de simplificar los cálculos, se trabajó con grupos -OH en lugar de con grupos AcO-. Los resultados obtenidos para la diferencia  $H(1H)-H(H1)$  con la ecuación de Kitaigoradsky (30) se muestran en la Tabla 20. Aunque en general, una vez corregidos de acuerdo con los efectos considerados de tipo dipolar (efecto alílico e interacción atractiva de AcO- en C3 y C4), los valores eran aceptables, algunos de ellos eran francamente anómalos. En especial la diferencia tan súmamente acusada que se obtiene en los compuestos (III) y (IV), que supondría la casi exclusiva presencia de la conformación H1, así como un valor muy pequeño para el compuesto (II). Un cálculo posterior en que se utilizaron los verdaderos sustituyentes AcO-, cuya geometría se tomó de (57), no fué capaz de mejorar estos resultados.

En vista del fracaso parcial del cálculo decidimos cambiar de ecuación. Entre las ecuaciones propuestas en la bibliografía seleccionamos la ecuación de Hill (58) con los parámetros propuestos por Allinger (59, 60), ecuación amplia-

TABLA 20

Compuesto	$\Delta H$ calculado <sup>1)</sup> (Kcal·mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H$ <sup>1)</sup> corregido por efectos dipolares	$\Delta H$ calculado <sup>2)</sup> (Kcal·mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H$ <sup>2)</sup> corregido por efectos dipolares	$\Delta H$ <sup>3)</sup> (Kcal·mol <sup>-1</sup> )
(I)	0,0	-0,1	0,0	-0,1	-0,1
(II)	0,4	-0,4	0,1	-0,6	-1,2
(III)	2,4	1,6	0,9	0,2	-0,5
(IV)	2,4	1,6	1,0	0,3	0,0
(V)	2,7	1,9	1,2	0,5	1,5
(VI)	1,3	1,2	0,8	0,7	1,2
(VII)	1,7	2,5	1,2	1,9	0,9

1) Ecuación de Kitaigorodsky

2) Ecuación de Hill

3) Obtenido de los espectros

utilizada y que ha proporcionado buenos valores para un amplio número de compuestos. Los resultados obtenidos con esta ecuación se dan en la tercera y cuarta columnas de la Tabla 20. Si bien los valores así obtenidos son más razonables para los compuestos (II) y (IV), los resultados no son excesivamente satisfactorios, destacando el bajo valor de  $\Delta H$  calculado para (V) así como la ligera preferencia por la conformación H1 predicha para (III).

Los fallos del método son atribuibles a diversas causas. En primer lugar parece necesaria una optimización de la geometría, así como la evaluación de todos los términos que contribuyen a la energía de tensión (Energía de tensión de enlace, energía de flexión, energía de torsión y energía de interacciones entre átomos no enlazados). Asimismo resulta necesario corregir los valores así obtenidos de acuerdo con las interacciones electrostáticas presentes en la molécula. Por último, para obtener valores de energía libre, es necesario considerar el término entrópico. Todo ello nos hace mostrarnos escépticos acerca de la aplicabilidad de los métodos mecánicos al análisis conformacional. En efecto, la aplicación de estos métodos de un modo completo exige gran esfuerzo de cálculo, tanto para optimizar la geometría como para obtener las cargas atómicas. Por otro lado, de los resultados obtenidos por nosotros, parece deducirse que, bien variando la parametrización, bien variando la ecuación es posible obtener cualquier resultado. Tremendamente indicativa de esto resulta la com-



paración de energías entre átomos no enlazados para los átomos de carbono que aparece en el trabajo de Schleyer (14). Pensamos pues, que ni por esfuerzo ni por fiabilidad de los resultados pueden considerarse los cálculos teóricos competitivos con los espectroscópicos para la determinación precisa de la conformación molecular.

### III.1.2.-Grupo acetoximetilo

El grupo acetoximetilo,  $\text{CH}_3\text{-COOCH}_2\text{-}$ , unido al átomo de carbono C5 en los compuestos (III) a (VII) puede adoptar distintas conformaciones por rotación en torno al enlace C5-C6. De ellas, son estables las tres conformaciones alternadas ("staggered"). Dado que la barrera de rotación en torno a un enlace simple en compuestos acíclicos es muy pequeña ( $\sim 3$  Kcal/mol), los parámetros magnéticos, constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos, que puedan extraerse del análisis de los espectros de RMN corresponden a una media ponderada de los correspondientes a las tres rotámeros. Este equilibrio de interconversión entre rotámeros se superpone al de interconversión entre las dos conformaciones de semisilla (H1) y (1H). En general, pues, los acoplamientos observados entre los protones H6 y H7, pertenecientes al grupo acetoximetilo, y los del anillo de dihidropirano reflejarán una media ponderada de las seis conformaciones que se ilustran en la Tabla 21.

Contando con las conclusiones ya obtenidas acerca del proceso de interconversión entre las dos conformaciones

de semisilla, así como de la magnitud de acoplamientos modelo, los acoplamientos medidos para los protones H6 y H7 con el resto de los del anillo puede proporcionar información cualitativa o semicuantitativa acerca del equilibrio de interconversión entre rotámeros.

El primer problema que se presenta es el de la asignación de señales concretas del espectro a los protones que, arbitrariamente, han sido etiquetados en las figuras como H6 y H7. En principio, se asignaron a H7, las señales de los correspondientes espectros de (III) a (VII) que mostraban un mayor acoplamiento con H5. Esta resulta ser la asignación correcta, como se discutirá más adelante al considerar la asignación alternativa.

Los acoplamientos que muestran una mayor variación de un compuesto a otro son, lógicamente los vecinales  $^3J_{56}$  y  $^3J_{57}$  y el geminal  $^2J_{67}$ . Comparando los valores obtenidos para esas constantes en los compuestos (III) a (VII), pueden dividirse éstos en dos grupos bien diferenciados que se distinguen por la configuración que adopta el grupo acetoxilo en C4. Si la configuración relativa de los sustituyentes en C4 y C5 es "treo" tenemos los compuestos (III), (IV) y (VI) y si es "eritro" el segundo grupo compuesto por (V) y (VII).

Si se representan gráficamente los acoplamientos observados para  $^3J_{56}$  y  $^3J_{57}$  (Figura 14) en (III), (IV) y (VI) frente a las fracciones molares de la conformación de semisilla H1, se obtienen excelentes correlaciones, lo cual

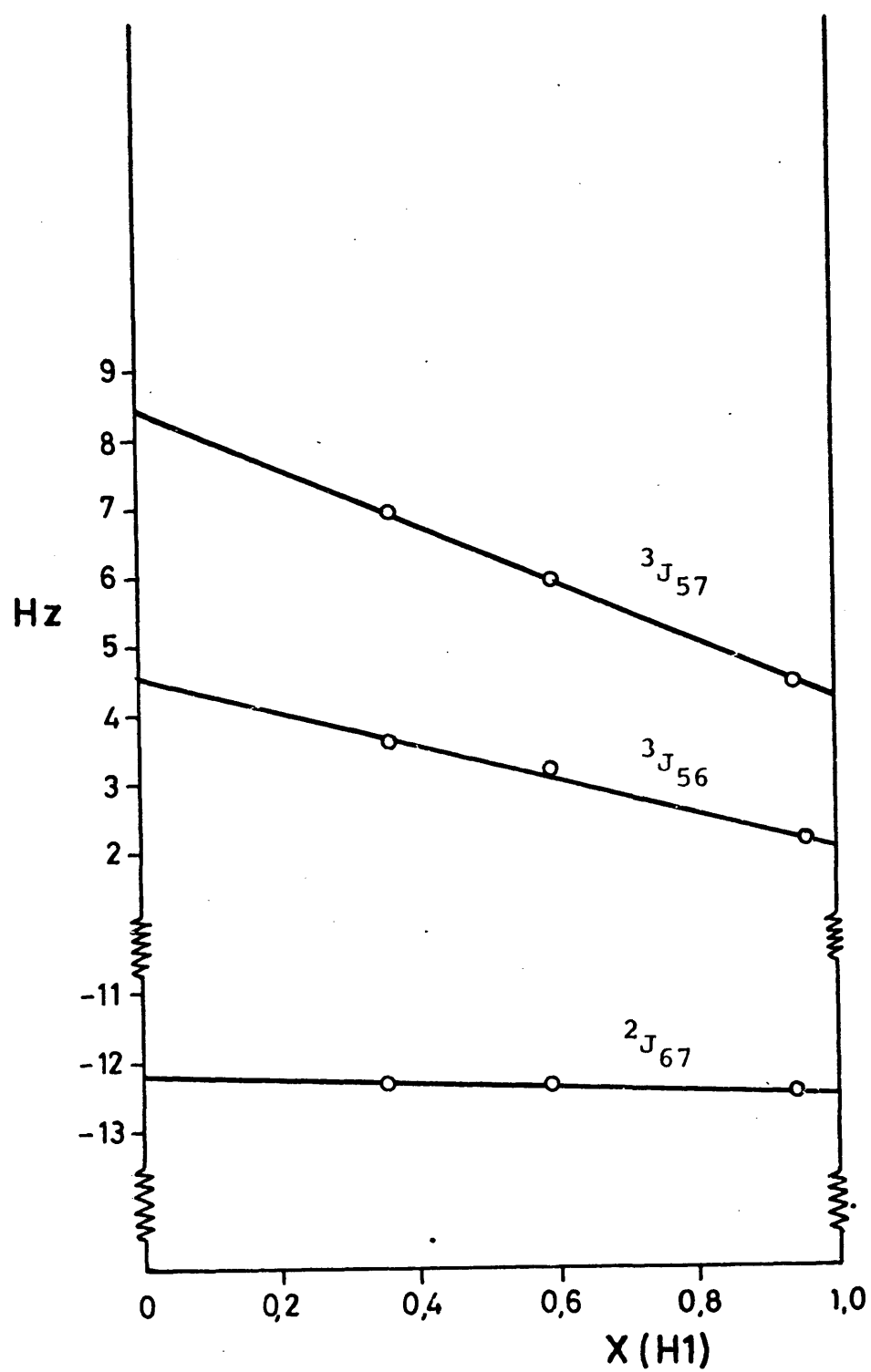


Figura 14.

indica claramente que el equilibrio de interconversión entre rotámeros viene afectado por la conformación que adopte el anillo de dihidropirano. La excelente correlación obtenida es una prueba más de la consistencia de nuestras suposiciones respecto al equilibrio de interconversión entre las dos conformaciones de semisilla. También permiten estas representaciones obtener los valores de  $^3J_{56}$ ,  $^3J_{57}$  y  $^2J_{67}$  correspondientes a las dos formas puras de semisilla, que son las que se indican en la figura. Desgraciadamente, no puede hacerse lo mismo, con un mínimo de garantía, para los compuestos (V) y (VII) pues presentan fracciones molares,  $x(H1)$ , muy semejantes. Se adoptarán, sin embargo, como acoplamientos de la forma pura de semisilla (H1) del segundo grupo de compuestos los observados para el compuesto (VII) cuya  $x(H1) = 0,95$ .

El cálculo de las poblaciones relativas de los rotámeros (1), (2) y (3) en cada una de las conformaciones (H1) y (1H) de cada grupo de compuestos exige conocer los acoplamientos correspondientes a cada una de las conformaciones particulares. En este caso, debido al mayor número de incógnitas que de datos observados no es posible un tratamiento conjunto de los datos que proporcione ambos tipos de incógnitas. No obstante, pueden escogerse valores para los acoplamientos a partir de compuestos modelo y obtener así información si no cuantitativa sí, al menos, de alguna significación acerca de las poblaciones relativas de los rotámeros. Los valores escogidos para estos acoplamientos

son los dados en la Tabla 21 y proceden de los acoplamientos análogos  $^3J_{45}$ ,  $^3J_{45'}$ , y  $^2J_{55'}$ , obtenidos para estos compuestos. A partir de los valores de estos acoplamientos es factible ya el cálculo de las fracciones molares para cada uno de los rotámeros. Para cada grupo de compuestos y conformación de semisilla se dispone ahora de 3 datos para resolver dos incógnitas. Las ecuaciones correspondientes

$$\sum_{i=1}^3 x_i J_1^{(i)} = J_1^{\text{obs}}$$

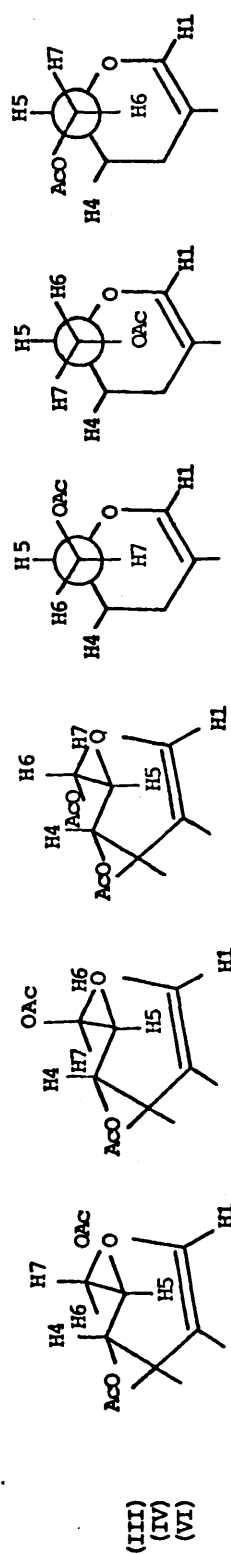
$$\sum_{i=1}^3 x_i = 1$$

se resolvieron por mínimos cuadrados y los resultados para las fracciones molares se dan en la Tabla 21.

Para los compuestos (III), (IV) y (VI) en la conformación de semisilla H1 puede verse que el rotámero más poblado es el (2), seguido del (1), obteniéndose para (3) un valor que puede considerarse despreciable. Este último puede racionalizarse fácilmente ya que para esa conformación los grupos AcO- en C6 y C4 se sitúan en una orientación relativa del tipo 1,3-sin-diaxial. En los compuestos (V) y (VII) en conformación de semisilla H1, el rotámero más estable es el (1) seguido del (3) y del (2), apareciendo este último claramente desfavorecido, pues es en esta conformación donde aparece ahora la interacción 1,3-sin-diaxial entre los grupos AcO- en C4 y C6. Para los compuestos (III), (IV) y (VI) en conformación de semisilla (1H), el rotámero más favorecido es el (1), correspondiente a la

TABLA 21

Fraciones molares correspondientes a los rotámeros originados por rotación del grupo acetoximetilo en torno al enlace C5-C6



	H1(1)	H1(2)	H1(3) "obs."	1H(1)	1H(2)	1H(3) "obs."
<sup>3</sup> J <sub>56</sub>	2,0	2,0	11,6 2,08	2,0	2,0	11,6 4,54
<sup>3</sup> J <sub>57</sub>	11,6	1,6	4,2 4,20	11,6	1,6	4,2 8,43
<sup>2</sup> J <sub>67</sub>	-12,6	-12,6	-10,3 -12,49	-12,6	-12,6	-10,3 -12,18
x	0,26	0,73	0,01	0,62	0,12	0,26
x*	-0,01	0,78	0,23	0,13	0,23	0,64
	H1(1)	H1(2)	H1(3) "obs."	1H(1)	1H(2)	1H(3) "obs."
<sup>3</sup> J <sub>56</sub>	2,0	2,0	11,6 4,9	2,0	2,0	11,6 ?
<sup>3</sup> J <sub>57</sub>	11,6	1,6	4,2 7,0	11,6	1,6	4,2 ?
<sup>2</sup> J <sub>67</sub>	-12,6	-12,6	-10,3 -11,6	-12,6	-12,6	-10,3 ?
x	0,46	0,23	0,31	?	?	?
x*	0,20	0,29	0,51			

\* fracciones molares correspondientes a la asignación alternativa de H6 y H7

conformación en la que el grupo acetoxilo se aleja más del centro del anillo evitándose además la interacción con el H o AcO- axial en C3. El rotámero menos favorecido es, por el contrario el (2) que corresponde al caso opuesto.

Aceptando las fracciones molares calculadas más arriba para cada uno de los rotámeros y escogiendo sólo los compuestos (VI) y (VII) como representantes de las conformaciones de semisilla H1 ( $x_{H1} = 0,95$  (VI) y  $x_{H1} = 0,95$  (VII)) es posible ahora calcular también los valores de las constantes  $^5J_{16}$ ,  $^5J_{17}$ ,  $^5J_{36}$ ,  $^5J_{37}$ ,  $^4J_{46}$  y  $^4J_{47}$  correspondientes a cada una de las disposiciones estereoquímicas de los protones implicados en los acoplamientos. Se admite que estos acoplamientos dependen sólo de la disposición estereoquímica aludida y no de la orientación de otros sustituyentes. Identificando acoplamientos entre (VI) y (VII) y resolviendo por mínimos cuadrados los sistemas de ecuaciones que resultan se obtienen los acoplamientos que se recogen en la Tabla 22. Si bien no existen en la bibliografía valores para acoplamientos análogos con los que puedan compararse los obtenidos por nosotros, sí es digno de señalar que éstos siguen las tendencias empíricas observadas en los acoplamientos de largo alcance. Así, por ejemplo, los acoplamientos en los que los protones involucrados se encuentran en la orientación más extendida ("all trans") ( $^5J_{16}$  en (1) y  $^5J_{37}$  en (3), por ejemplo) son los que presentan un mayor valor absoluto y son, además, positivos.

TABLA 22

Acoplamiento (Hz) de largo alcance de los protones H6 y H7 con los protones del anillo referidos a los rotámetros (1), (2) y (3) de la conformación de semisilla H1 de los compuestos (VI) y (VII).

J	Rot	Asignación de partida		Asignación alternativa	
		VI	VII	VI	VII
16	(1)	0,9±0,2		0,5±0,5	
	(2)	0,3±0,2		0,2±0,4	
	(3)	-0,5±0,2		0,3±0,7	
	Obs.	0,42	0,40	0,42	0,40
Calc.		0,43	0,33	0,25	0,31
-----					
17	(1)	-0,5		0,3±0,7	
	(2)	0,9		0,5±0,5	
	(3)	0,3		0,2±0,4	
	Obs.	0,51	0,04	0,51	0,04
Calc.		0,54	0,07	0,48	0,29
-----					
36	(1)	-0,1±0,1		0,0±0,3	
	(2)	0,7±0,1		0,6±0,2	
	(3)	-0,3±0,2		-0,5±0,3	
	Obs.	0,51	-0,02	0,51	-0,02
Calc.		0,50	0,03	0,44	-0,06
-----					
37	(1)	-0,3±0,2		-0,5±0,3	
	(2)	-0,1±0,1		0,0±0,3	
	(3)	0,7±0,1		0,6±0,2	
	Obs.	-0,12	0,09	-0,12	0,09
Calc.		-0,14	0,07	-0,13	0,22
-----					
46	(1)	-0,2±0,2		-0,3±0,2	
	(2)	-0,4±0,1		-0,4±0,1	
	(3)	0,3±0,3		0,7±0,1	
	Obs.	-0,39	-0,04	-0,39	-0,04
Calc.		-0,36	-0,02	-0,36	-0,14
-----					
47	(1)	0,3±0,3		0,7±0,1	
	(2)	-0,2±0,2		-0,3±0,2	
	(3)	-0,4±0,1		-0,4±0,1	
	Obs.	-0,11	-0,07	-0,11	-0,07
Calc.		-0,08	-0,15	-0,05	-0,05



Al principio de esta Sección nos hemos referido a la ambigüedad existente en la asignación de señales concretas de los protones H6 y H7, cuestión que actualmente es muy controvertida (61) y que es de importancia pues sólo una asignación inequívoca de dichos protones permite la determinación del rotámero más favorecido. Cambiar la asignación de H6 y H7 equivale a intercambiar con algunas variaciones las fracciones molares de los rotámeros (1) y (3). Cuando se llevan a cabo con la asignación alternativa los mismos cálculos que los realizados anteriormente para la asignación de partida, resultan las fracciones molares que se dan en la Tabla 21. Las desviaciones entre valores observados y calculados para las constantes de acoplamiento para el grupo de compuestos (III), (IV) y (VI) son superiores en este caso, sobre todo, la correspondiente a  $^2J_{67}$ , acoplamiento que establece una importante diferencia entre los conformeros (1) y (3). Para el grupo de compuestos (V) y (VII) el ajuste es análogo, si bien crece la proporción del rotámero (2), lo cual no es muy razonable. Realizando un ajuste de las constantes  $^5J_{16}$ ,  $^5J_{17}$ ,  $^5J_{36}$ ,  $^5J_{37}$ ,  $^5J_{46}$  y  $^5J_{47}$  análogo al realizado anteriormente, puede verse que el ajuste ya no es tan bueno, y que, además, las relaciones entre acoplamientos y disposición estereoquímica de enlaces ya no se mantienen. Por tanto, se concluye que las asignaciones de partida de los protones H6 y H7 son válidas. Que sepamos nosotros, esta es la primera vez que se han medido acoplamientos de largo alcance entre los pro-

tones H6 y H7 del grupo acetoximetilo y los protones del núcleo, los cuales parecen presentar dependencias estereoquímicas bien definidas, que permiten resolver el problema de la asignación de los protones H6 y H7.

### III.2.-Acoplamiento protón-protón y cálculos FP-INDO

#### III.2.1.-Sistemas modelo: aditividad

Como se expuso en I.2., sería deseable disponer de ecuaciones que dieran los valores de las constantes de acoplamiento vecinales teniendo en cuenta no sólo el valor del ángulo diedro H-C-C-H sino también el efecto de la orientación y configuración de los sustituyentes.

Un primer paso en este sentido lo constituyen las ecuaciones dadas por Abraham y Gatti (48) para el cálculo de constantes de acoplamiento de etanos disustituídos en conformaciones alternadas. En dichas ecuaciones se tiene en cuenta el efecto de la orientación del sustituyente y se encuentra en cierto modo implícita la idea de la aditividad de este efecto, idea que es puesta de manifiesto posteriormente por Pachler (9, 68). Las ecuaciones de Abraham han sido discutidas por Phillips y Wray (49), quienes encuentran algunas incongruencias y ponen en duda la aditividad. Así como la crítica a las ecuaciones parece acertada, la crítica a la aditividad de los efectos carece de sentido. En efecto, la aditividad es una aproximación, incapaz por tanto de reproducir exactamente los valores de las constantes de acoplamiento. Una formulación más realista tendría que tener en cuenta al menos términos cruzados, así como la influencia de la distorsión geométrica debida a las interacciones entre sustituyentes. La complicación adicional que esto supone no parece estar justificada, en especial dado el buen funcionamiento del esquema aditivo.

Admitida la aditividad como una aproximación válida, nos planteamos la posibilidad de utilizarla con objeto de calcular las constantes de acoplamiento de etanos sustituidos que nos sirvieran como modelo de nuestros compuestos. Para ello calculamos con ayuda del programa FINITE (63), basado en el método de las perturbaciones finitas, las constantes de acoplamiento del etano, del etanol y del propano. Ello permite asignar un valor a la influencia de un -O o un -C sobre las constantes de acoplamiento vecinales en función de su orientación relativa. Con objeto de comprobar la aplicabilidad de la aproximación se calcularon las constantes del etilenglicol tanto mediante el método de las perturbaciones finitas como haciendo uso del esquema aditivo. Los resultados obtenidos con ambos métodos se dan en la Figura 15, en la que puede comprobarse su buena concordancia. Una vez comprobada la validez del esquema aditivo nos enfrentamos con la necesidad de efectuar un escalado de los valores calculados con el método FP-INDO. La necesidad de este escalado deriva de la incapacidad del método para calcular los valores reales de las constantes de acoplamiento. En efecto, como comentaremos exhaustivamente en este apartado, el método de las perturbaciones finitas reproduce bien la tendencia de las constantes de acoplamiento, pero sobrevalora los efectos que influyen en su valor. Para efectuar dicho escalado es necesario disponer de un número suficiente de valores experimentales que permitan corregir la función  ${}^3J = f(\theta)$  en

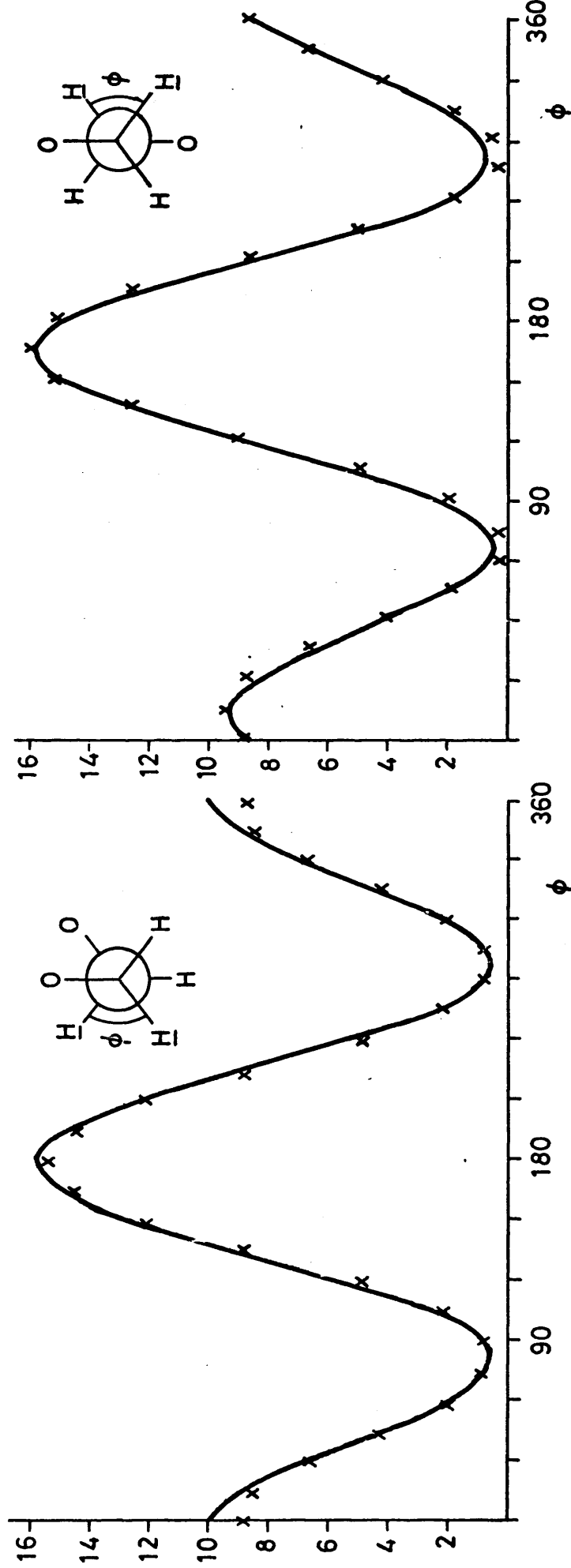


Figura 15. Constantes de acoplamiento del etilenglicol

— Cálculo FP-INDO  
 x Cálculo aditivo a partir de  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$

todo su rango y con una fiabilidad suficiente. Desgraciadamente no hay suficientes valores experimentales para definir unívocamente una función de escalado, por lo que hemos tenido que abandonar el cálculo de las constantes de acoplamiento de sistemas modelo dentro del esquema de la aditividad. Sin embargo, el esquema aditivo aparece como un campo muy prometedor y esperamos que en el futuro pueda resolverse el problema del escalado y desarrollarse el método por completo.

### III.2.2.-Constantes geminales y vecinales: Efecto de orientación y sustitución

En los compuestos estudiados por nosotros existen pocas constantes geminales. Tan sólo la constante  $^2J_{56}$  en (I) y (II) y la constante  $^2J_{67}$  en (III), (IV), (V), (VI) y (VII). El valor que adoptan estas constantes depende fundamentalmente del ángulo H-C-H y de la naturaleza y orientación de los sustituyentes en los carbonos en  $\alpha$  y en  $\beta$ , (64, 65).

El valor numéricamente menor que adoptan las constantes geminales en estos compuestos en relación con el valor en el ciclohexano, -13,05 (66), debe atribuirse a la mayor influencia de los sustituyentes en  $C_\alpha$ . La diferencia entre los valores que adopta la constante  $^2J_{56}$  en (I) y (II) es debida al efecto de la orientación del sustituyente electronegativo vecinal. En efecto, según la sugerencia hecha por Pople (65), el efecto de un sustituyente

vecinal electronegativo debe ser menos acusado cuando se encuentra en posición antiperiplanar a uno de los protones vecinales. Este hecho justifica los valores encontrados para  $^2J_{56}$  en (I) y (II), dada la conformación predominante de dichas moléculas en disolución, H1 y 1H, respectivamente.

En los compuestos (III) a (VII) los valores encontrados para la constante  $^2J_{67}$  están de acuerdo con la configuración preferente en el carbono C6, estudiada en III.1.2. Efectivamente, en los compuestos (V) y (VII) en los que existe en cantidad apreciable el rotámero en el que el oxígeno del ciclo se encuentra en el plano bisector del ángulo HCH la constante  $^2J_{67}$  es menor que en los compuestos (III), (IV) y (VI). Asimismo, el valor que adopta dicha constante en el compuesto (III) (algo menor que en (IV) y (VI)) está de acuerdo con una mayor proporción del rotámero antes citado como consecuencia del considerable incremento del conformero 1H.

Los cálculos teóricos de constantes de acoplamiento geminales utilizando el esquema FP-INDO (Tabla 23), reproducen en general las tendencias observadas experimentalmente. Nosotros hemos realizado un cálculo de dicho tipo para los compuestos (I) y (II) en las dos conformaciones posibles, para lo que hemos utilizado el programa FINITE (22). Los valores obtenidos, que se encuentran recogidos en la Tabla 23, reproducen correctamente las tendencias observadas. La gran discordancia entre el valor observado y el calculado debe

TABLA 23

Comparación de los valores obtenidos para (I) y (II) mediante el método FP-INDO y los valores ajustados para las conformaciones H<sup>1</sup> y 1H.

	Compuesto (I)				Compuesto (II)			
	Conformero H1		Conformero 1H		Conformero H1		Conformero 1H	
	1	2	1	2	1	2	1	2
<hr/>								
Constantes geminales								
<sup>2</sup> J <sub>56</sub>	0,4	-10,13	-1,1	-12,6	0,5	-10,3	-1,1	-12,6
Constantes vecinales								
<sup>3</sup> J <sub>12</sub>	5,8	6,1*	6,2	6,1*	6,1	6,1*	5,9	6,1*
<sup>3</sup> J <sub>23</sub>	6,8	6,0	2,3	1,9	2,3	1,7	6,9	5,4
<sup>3</sup> J <sub>34</sub>	3,2	3,9	3,2	4,7	17,2	8,3	2,8	2,0
<sup>3</sup> J <sub>45</sub>	4,3	4,2	1,3	1,6	18,3	11,6	1,5	2,0
<sup>3</sup> J <sub>46</sub>	18,7	11,6	1,7	2,0	4,3	4,2	1,4	1,6

\* Valor estimado

1 Valor calculado

2 Valor ajustado



adscribirse a la incapacidad del método para reproducir los valores experimentales de las constantes geminales. Un claro ejemplo de dicha incapacidad lo constituye la comparación del valor de  $-2,1$  Hz calculado para la constante  $^2J$  promedio en el metanol (67) con el valor experimental de  $-10,8$  (68).

Las constantes vecinales son las más abundantes entre las altamente estereoespecíficas. Los factores que afectan a su valor son relativamente bien conocidos (7,9) y aparecen expuestos en el apartado I.2. de esta Memoria. A continuación relacionaremos los valores de las constantes de acoplamiento vecinales de los compuestos estudiados por nosotros con dichos factores y discutiremos la capacidad del método FP-INDO para reproducir los hechos experimentales observados.

La constante  $^3J_{12}$  es prácticamente independiente de la configuración en el carbono C3, por lo que, dado que no varía el ángulo diedro  $H1C1C2H2$  al variar la conformación, debe ser independiente de ésta, ya que el ángulo que forman los electrones  $\pi$  del orbital no enlazante del oxígeno del ciclo con el plano del doble enlace es el mismo en ambos casos. El valor que adopta esta constante cis-etilénica en los compuestos estudiados por nosotros, considerablemente menor que en el etileno, debe atribuirse al efecto del oxígeno enlazado al carbono C1, hecho confirmado por el valor que adopta dicha constante en el 4-t-Butil-5,6-dihidro-4H-pirano (46). Los cálculos teóricos realizados

Las constantes vecinales son las más abundantes entre las altamente estereoespecíficas. Los factores que afectan a su valor son relativamente bien conocidos (7,9) y aparecen expuestos en el apartado I.2. de esta Memoria. A continuación relacionaremos los valores de las constantes de acoplamiento vecinales de los compuestos estudiados por nosotros con dichos factores y discutiremos la capacidad del método FP-INDO para reproducir los hechos experimentales observados.

La constante  $^3J_{12}$  es prácticamente independiente de la configuración en el carbono C3, por lo que, dado que no varía el ángulo diedro H1C1C2H2 al variar la conformación, debe ser independiente de ésta, ya que el ángulo que forman los electrones  $\pi$  del orbital no enlazante del oxígeno del ciclo con el plano del doble enlace es el mismo en ambos casos. El valor que adopta esta constante cis-etilénica en los compuestos estudiados por nosotros, considerablemente menor que en el etileno, debe atribuirse al efecto del oxígeno enlazado al carbono C1, hecho confirmado por el valor que adopta dicha constante en el 4-t-Butil-5,6-dihidro-4H-pirano (46). Los cálculos teóricos realizados en el esquema FP-INDO (Tabla 23) reproducen muy bien los hechos experimentales detallados aquí.

La constante  $^3J_{23}$  depende fundamentalmente del ángulo diedro H2C2C3H3. Garbisch (45) ha propuesto una ecuación que relaciona el valor que adopta dicha constante con el ángulo diedro, ecuación que, a pesar de ser semiem-

empírica con parámetros obtenidos de datos numéricos asociados con sistemas carbocíclicos, reproduce sólo las tendencias observadas (69). El diferente valor que adopta esta constante en los compuestos (I), (V) y (VI) y en los (IV) y (VII) debe adscribirse a la diferente configuración del carbono C4. La diferencia puede ser debida bien a la diferente influencia del sustituyente electronegativo en el carbono en  $\alpha$ , dependiendo de su orientación, bien a una pequeña distorsión de la geometría como consecuencia de la interacción entre los grupos  $\text{AcO-}$  en C3 y C4. Una interacción de este tipo haría que el anillo fuera más "plegado" cuando el grupo  $\text{AcO-}$  en C3 se encuentre en posición pseudoecuatorial, o cuando encontrándose el grupo  $\text{AcO-}$  en C3 en posición pseudoaxial el grupo  $\text{AcO-}$  en C4 se encuentre en posición ecuatorial. Los valores calculados con el método FP-INDO reproducen bien los valores observados (Tabla 23). Dado que el método no da valores significativamente distintos para los compuestos (I) y (II) y que, generalmente, reproduce bien la influencia de los distintos efectos que afectan a los valores de las constantes vecinales (70), pensamos que la diferencia observada se debe a una pequeña distorsión de la geometría. Asimismo, el valor menos de esta constante  $^3J_{2,3\text{pa}}$  en relación con el 4-t-Butil-5,6-dihidro-4H-pirano (46) lo atribuimos a la influencia del sustituyente electronegativo que soporta el carbono C3 de nuestros compuestos.

La constante  $^3J_{34}$  parece ser independiente de la sustitución en los carbonos C2 y C5. Los valores encontrados por nosotros están de acuerdo con la distorsión que se supone habitualmente en el ciclo. Esta distorsión es tal que  $\phi_{pa,a} < 180^\circ$ ,  $\phi_{pe,e} > 60^\circ$  y  $\phi_{pa,e} = \phi_{pe,a} < 60^\circ$  con lo que los valores de  $^3J_{pa,a}$  y  $^3J_{pe,e}$  deben ser menores que los esperados y los de  $^3J_{pa,e}$  y  $^3J_{pe,a}$  mayores. El método FP-INDO reproduce relativamente bien estos valores (Tabla 23), fallando, sin embargo, en algunos detalles que explicamos a continuación.

En primer lugar predice un valor extremadamente alto para la disposición H3 pseudoaxial-H4 axial. Este hecho, habitual cuando la disposición de los protones que se acoplan es aproximadamente antiperiplanar, debe adscribirse a la parametrización del esquema INDO. Sin embargo, el valor calculado para  $^3J_{3,4}$  es menor que el calculado para  $^3J_{4,5}$ , lo cual está de acuerdo con los hechos experimentales. Asimismo el método es incapaz de reproducir la diferencia entre las constantes  $^3J_{pa,e}$  y  $^3J_{pe,a}$ , que nosotros atribuimos a la influencia del doble enlace. Pensamos que este fallo es debido a que el método incluye exclusivamente integrales de intercambio monocéntricas. Conviene resaltar aquí la gran disminución de las constantes  $^3J_{pa,a}$  y  $^3J_{pe,e}$  en relación con los valores dados por De Boer para el 4-t-Butil-5,6-dihidro-4H-pirano (46) como consecuencia de la existencia de dos sustituyentes electronegativos.

Para el estudio de la constante  $^3J_{45}$  debemos distin-

guir dos grupos de compuestos. Por un lado habrá que considerar los compuestos (I) y (II), en los que el carbono C5 soporta dos átomos de hidrógeno y por otro los compuestos (III), (IV), (V), (VI) y (VII) en los que uno de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por el grupo  $\text{AcOCH}_2^-$ . Sin embargo, la electronegatividad del grupo  $\text{AcOCH}_2^-$  es muy parecida a la del hidrógeno, por lo que la influencia de esta sustitución debe ser pequeña e inicialmente no la consideraremos. Los valores que hemos obtenido nosotros para estas constantes parecen no mostrar ninguna dependencia con la configuración del carbono C3. El efecto más acusado es el debido al del ángulo diedro, siendo grande la constante  $^3J_{4a5a}$  a  $180^\circ$  y pequeñas las constantes a  $60^\circ$ . Dado que el fragmento C4-C5 es el menos distorsionado, la diferencia entre las tres constantes a  $60^\circ$  debe atribuirse al efecto de la orientación de los sustituyentes electronegativos. En efecto, dicha contribución debe ser máxima cuando el sustituyente electronegativo está en posición antiperiplanar a uno de los hidrógenos (52), lo que justifica que  $^3J_{4e5a}$ , que posee dos oxígenos en posición antiperiplanar, sea menor que  $^3J_{4e5e}$ , que sólo posee un oxígeno en dicha disposición. Asimismo se justifica el valor más elevado de la constante  $^3J_{4a5e}$ , que no tiene ningún sustituyente electronegativo en posición antiperiplanar. La influencia del grupo  $\text{AcOCH}_2^-$  sobre el valor que adoptan las constantes resulta difícil de racionalizar. En principio cabe esperar una disminución de las constantes. En la única constante que se ha con-

siderado distinta en los dos grupos de compuestos antes mencionados,  $^3J_{4e5a}$ , los cálculos descritos en III.1. dan una diferencia de 0,3 Hz en el sentido predicho. Un intento de diferenciar  $^3J_{4a5e}$  en ambos grupos dió como resultado un valor ligeramente superior (0,1 Hz) para esta constante en los hexeno-piranosidos. Sin embargo, la diferencia no es significativa, por estar mal determinado el valor de dicha constante al existir sólo en dos compuestos, (V) y (VII), y en proporción muy pequeña. Concluimos por ello que las constantes  $^3J_{45}$  deben ser, en general, ligeramente menores en los pentenopiranosidos que en los hexenopiranosidos. Un hecho de interés, que conviene resaltar aquí, es el valor ligeramente superior que adoptan las constantes  $^3J_{4a5a}$  y  $^3J_{4a5e}$  en comparación con los valores de 4-t-Butil-5,6-dihidro-4H-pirano (46), mientras que las constantes  $^3J_{4e5e}$  y  $^3J_{4e5a}$  son menores. Estas diferencias, de difícil explicación y atribuibles a la suma de diversos efectos, son predichas por cálculos FP-INDO realizados por nosotros salvo para la constante  $^3J_{4e5e}$  en que la constante calculada para el 5,6-dihidro-4H-pirano es ligeramente inferior a la calculada para los compuestos (I) y (II). Parece ser que en este caso juegan un papel importante los electrones de los orbitales  $\pi$  no enlazantes del átomo de oxígeno del ciclo, probablemente junto con los electrones  $\pi$  del doble enlace. Desgraciadamente el conjunto de compuestos estudiados no resulta suficiente como para efectuar un estudio completo y una racionalización de estos efectos.

Por último, entre las constantes vecinales, quedan las constantes  $^3J_{56}$ . El estudio de los valores que adoptan estas constantes se complica por la existencia de tres rotámeros. No ha sido posible, por ello, una determinación precisa de sus valores. Sin embargo, los valores utilizados en III.1.2. para evaluar las fracciones molares de cada rotámero, tanto en la conformación H1 como en la 1H, responden a las tendencias observadas para las constantes de acoplamiento vecinales, que hemos descrito en este apartado.

#### III.2.3.-Constantes de acoplamiento de largo alcance: Efectos de orientación y sustitución

Entre las constantes de acoplamiento de largo alcance debemos distinguir dos tipos. Por un lado las correspondientes a sistemas insaturados y por otro las correspondientes a sistemas saturados. De las constantes del primer tipo la más importante en los compuestos estudiados por nosotros es la constante alílica  $^4J_{13}$ . Los valores que adopta esta constante en función del ángulo que forma el enlace C3-H3 con el plano del doble enlace han sido explicados en términos de un mecanismo  $\pi$ -electrónico, cuya contribución al acoplamiento es negativa (71). Esta contribución, debida a que la densidad de espín en el orbital  $\pi$  del carbono C2 es negativa (72), es máxima cuando el enlace C3-H3 es perpendicular al plano del doble enlace, por lo que son de esperar valores grandes y negativos cuando el protón H3 esté en disposición pseudoaxial y valores pequeños y, en princi-

pio, negativos para la disposición pseudoecuatorial.

Los valores obtenidos por nosotros para la constante alílica  ${}^4J_{13}$  están de acuerdo con los hechos descritos anteriormente. La concordancia de los valores calculados por el método FP-INDO con los experimentales, todos los cuales aparecen reunidos en la Tabla 24, es satisfactoria sólo para la disposición pseudoaxial del protón H3. El valor positivo calculado para la constante  ${}^4J_{1,3pe}$  lo atribuimos a la arbitrariedad de la geometría utilizada en el cálculo FP-INDO. El posible error en la geometría, que para otras constantes parece no tener importancia, puede en este caso jugar un papel importante por encontrarnos en una zona en que la función  ${}^4J_{13}(\phi)$  posee una gran pendiente. En cuanto a los efectos de sustitución parecen poco importantes cuando el sustituyente electronegativo en C3 se encuentra aproximadamente en el plano del doble enlace, dada la escasa diferencia entre el valor que adopta la constante  ${}^4J_{1,3pa}$  en el 4-t-Butil-5,6-dihidro-4H-pirano (46) y el valor que adopta en los glicales acetilados. Cuando el sustituyente electronegativo en C3 no se encuentra en el plano del doble enlace la contribución parece ser negativa. Los sustituyentes electronegativos en el carbono C2 deben disminuir el carácter negativo de la constante alílica, hecho confirmado por la gran diferencia de valor de dicha constante entre (III) y (IV), diferencia no atribuible sólo a la diferencia de población de los conformeros. Todos estos hechos están de acuerdo con los valores calculados por Bar-



TABLA 24

Comparación de los valores obtenidos para (I) y (II) mediante el método FP-INDO y los valores ajustados para las conformaciones H1 y 1H

	Compuesto (I)				Compuesto (II)			
	Conformero H1		Conformero 1H		Conformero H1		Conformero 1H	
	1	2	1	2	1	2	1	2
<sup>4</sup> J <sub>13</sub>	0,9	-0,5	-2,6	-2,1	-2,6	-2,1	0,9	-0,5
<sup>5</sup> J <sub>14</sub>	0,3		2,2		0,5		2,3	
<sup>4</sup> J <sub>15</sub>	0,1	0,2*	-0,6	-0,6*	-0,6	-0,6*	0,2	0,2*
<sup>4</sup> J <sub>16</sub>	-0,6	-0,6*	0,4	0,2*	0,2	0,2*	-0,6	-0,6*
<sup>4</sup> J <sub>24</sub>	-0,4	-0,5	2,8	1,9	-0,5	-0,5	2,4	1,9
<sup>5</sup> J <sub>25</sub>	1,0		-0,1		-0,1		1,1	
<sup>5</sup> J <sub>26</sub>	0,0		0,9		0,8		0,0	
<sup>4</sup> J <sub>35</sub>	2,4	1,7	-0,3	1,0	-0,6	-0,2	2,6	1,9
<sup>4</sup> J <sub>36</sub>	-0,3		-0,5		-0,5		-0,1	

\* Valor estimado

1 Valor calculado

2 Valor ajustado

field (11) para el 2-Fluoropropeno y 3-Fluoropropeno.

La otra constante de acoplamiento en cuyo "camino" aparecen electrones  $\pi$  del doble enlace es la constante  $^5J_{14}$ . Dado que su valor es pequeño en todos los compuestos y que el número de efectos que pueden afectar a su valor es muy grande no es posible hacer un estudio detallado de los valores que adopta dicha constante en función de la disposición estereoquímica de los protones que se acoplan y de la naturaleza y orientación de los sustituyentes. Podemos decir tan solo que esta constante adopta en nuestros compuestos valores positivos pequeños o nulos y que estos valores son mayores cuando el protón H4 es ecuatorial. Los cálculos FP-INDO están de acuerdo con estos hechos, aunque, posiblemente como consecuencia de la parametrización, predicen un valor excesivamente elevado para la constante  $^5J_{1,4e}$ .

Entre las constantes correspondientes a sistemas saturados el protón H1 sólo posee la constante  $^4J_{15}$ . A pesar de tratarse de una constante de acoplamiento a cuatro enlaces  $\sigma$  sus valores no están de acuerdo con la regla de que adoptan valores grandes cuando corresponden a un fragmento plano en zig-zag o W. Esta desviación de una regla casi general debe atribuirse bien a la existencia del doble enlace, bien a la sustitución del átomo de carbono central por un oxígeno. Basados en los valores medidos para estas constantes en monosacáridos saturados (73), junto con los valores que adopta la constante  $^4J_{24}$  en los compuestos (I) y (III)-(VII) atribuimos esta desviación al átomo de oxígeno.

Este hecho está de acuerdo con la división que hacen Carey y Ditchfield (74), según la cual la mayor contribución al acoplamiento  $^4J_{ee}$  es vía enlaces C-C, inexistentes en nuestro caso. La perturbación sobre la distribución electrónica que supone la sustitución de un  $-CH_2$  por un  $-O$  atenúa grandemente este mecanismo de acoplamiento. De acuerdo con los valores observados en los glicales acetilados la constante adopta un valor moderadamente pequeño y negativo cuando el protón H5 se encuentra en disposición axial, adoptando un valor pequeño y, posiblemente positivo, en el caso alternativo. A la vista de los valores de las fracciones molares de los conformeros (H1) y (1H) obtenidas en III.1. para nuestros compuestos, proponemos un valor de  $-0,6$  Hz para el primer caso y de  $0,15$  para el segundo. Los cálculos realizados en el esquema FP-INDO para esta constante en los compuestos (I) y (II) concuerdan satisfactoriamente con los valores propuestos.

La constante  $^4J_{24}$  difiere de la anterior en la existencia de un átomo de carbono central. Debido a ello esta constante se comporta de un modo "normal". Los valores encontrados por nosotros sugieren su independencia de la configuración en C3. Este hecho, esperable en el caso de la disposición plana en zig-zag, no resulta fácilmente justificable para la disposición axial de H4. No descartamos por ello la posibilidad de que  $^4J_{2,4a}$  dependa ligeramente de la configuración en C3, pero, dada la buena concordancia obtenida en III.1. sin considerar dicha posibilidad,

la diferencia de valores debe ser despreciable. La práctica equivalencia de los valores de  $^4J_{2,4a}$  calculados por el método FP-INDO para (I) y (II) confirma dicha hipótesis. Tanto para esta disposición como para la alternativa la concordancia de los cálculos FP-INDO con los valores experimentales es satisfactoria. Asimismo el método predice una contribución positiva del sustituyente electronegativo sobre  $^4J_{2,4e}$ , lo que está de acuerdo con el valor encontrado por nosotros, algo mayor que en el 4-t-Butil-5,6-4H-dihidropirano (46).

La constante  $^4J_{35}$  se comporta de un modo bien diferente. En efecto, los valores obtenidos de los análisis de (I)-(VII) mostraban claramente la dependencia de la constante de la configuración en C4. Este hecho no parece contradecir la afirmación anterior de que para disposiciones planas en zig-zag la constante es independiente de la configuración en el carbono central, puesto que los valores obtenidos en III.1. para  $^4J_{3pe,5e}$  eritro y  $^4J_{3pe,5e}$  treo concuerdan dentro del error de ajuste. La diferencia obtenida para  $^4J_{3a,5a}$  sí es, sin embargo, significativa. Es posible que cuando el sustituyente  $AcO-$  en C4 se encuentre en disposición axial el sistema de electrones  $\pi$  de los orbitales no enlazantes del oxígeno del sustituyente y del oxígeno del ciclo, junto con los electrones  $\pi$  del doble enlace, altere grandemente la densidad de espín del fragmento C3-C4-C5. Como consecuencia de ello el valor de la constante  $^4J_{3a,5a}$ , cuyo valor depende grandemente de la

contribución vía C3-C4 y C4-C5 (74), se verá grandemente alterada. El fallo del método FP-INDO es predecir una diferencia tan grande, junto con la ausencia del efecto en el fragmento C2-C4 en el que nos hace suponer que éste se produce mediante un mecanismo complicado, para el que juegan un papel importante las integrales de intercambio no consideradas en la aproximación INDO. En cuanto a los valores de  ${}^4J_{3a,5e}$  y  ${}^4J_{3e,5a}$  no nos ha sido posible, debido a su valor pequeño y a su escasa diferencia, efectuar su cálculo mediante el método descrito en II.1.4. De todos modos, la diferencia observada para  ${}^4J_{3e,5a}$  en (I) y (II) sugiere que estas constantes se ven también afectadas por la orientación del grupo  $\text{AcO-}$  en C4. El efecto, que también en este caso supone una contribución positiva del grupo  $\text{AcO-}$  axial, tampoco es predicho por el método FP-INDO, por lo que debe ser similar al que afecta a  ${}^4J_{3a,5a}$ .

Las constantes de acoplamiento de largo alcance en que intervienen protones del grupo acetoximetilo son, obviamente, de difícil racionalización, puesto que para cada conformero intervienen tres rotámeros. Ello nos ha obligado a determinar las constantes de acoplamiento de cada rotámero por el método descrito en III.1.2., con el cual los errores en los valores obtenidos pueden ser importantes, máxime dado el pequeño valor que adoptan aquellas. De todos modos es posible extraer algunas conclusiones de los valores obtenidos.

La constante  ${}^4J_{46}$  o  ${}^4J_{47}$  adopta siempre valores

pequeños, puesto que en ningún caso la disposición del fragmento H4-C4-C5-C6-H6 es en zig-zag. De acuerdo con los hechos observados para el resto de las constantes a cuatro enlaces, la influencia de los sustituyentes electro-negativos desplaza estas constantes hacia valores positivos, siendo este efecto máximo cuando la disposición de los protones acoplados es análogo a la denominada axial-axial en fragmentos cíclicos.

La constante  ${}^5J_{16}$  o  ${}^5J_{17}$  adopta valores moderadamente grandes cuando la disposición de H6 o H7 es tal que el fragmento es plano en zig-zag. A diferencia de lo que ocurre con la constante  ${}^4J_{15}$ , esta constante se comporta de un modo normal, adoptando los valores más pequeños cuando el enlace C6-H6 o C6-H7 es trans al enlace C4-C5. Esta aparente incongruencia debe justificarse con base en la menor distorsión que sobre los mecanismos de acoplamiento supone la sustitución de un átomo de carbono por un oxígeno en un fragmento H-C-C-C-C-H, que es un fragmento más corto.

Las constantes  ${}^5J_{36}$  y  ${}^5J_{37}$  se comportan asimismo de un modo normal, adoptando valores moderadamente grandes cuando la disposición estereoquímica es plana en zig-zag. En caso contrario la constante adopta valores pequeños más próximos a cero cuando la disposición del enlace C6-H6 o C6-H7 es trans al enlace C5-O.

Dada la buena concordancia entre tendencias esperadas y observadas para estas constantes, la asignación de los protones del grupo acetoximetilo dada en (II) aparece

confirmada por completo. Resulta evidente, pues, que el estudio de las constantes de acoplamiento de largo alcance de los protones del grupo acetoximetilo permite realizar una asignación unívoca, hecho que, generalmente, no permite el estudio exclusivo de las constantes vecinales.

Por último, dada la práctica inexistencia en la bibliografía de este tipo de estudios con base en un soporte experimental, queremos efectuar una recopilación de los principales hechos observados para las constantes  $^4J_{HH}$  y proceder a su racionalización. Para ello haremos uso de la Figura con objeto de ilustrar con facilidad la influencia de los ángulos diedros  $\phi$  y  $\phi'$  y la de los sustituyentes. La influencia de los ángulos diedros es bien conocida. Las constantes  $^4J_{HH}$  adoptan valores moderada-

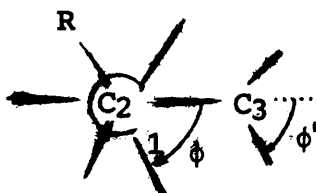


Figura 16 . Definición de los ángulos diedros  $\phi$  y  $\phi'$  y posición de la sustitución en C2.

mente grandes y positivos cuando  $\phi = \phi' = 180^\circ$  y valores pequeños, generalmente negativos, cuando  $\phi$  o  $\phi' = 60^\circ$  o  $300^\circ$ . La influencia de los sustituyentes electronegativos es positiva, tanto cuando el sustituyente está en C2 como cuando está en C3. De los valores obtenidos por nosotros parece deducirse que el efecto del sustituyente electronegativo en C2 es particularmente importante cuando  $\phi = \phi' = 60^\circ$ . Desgraciadamente no ha sido posible diferenciar las constantes  $\phi = \phi' = 60^\circ$ .

y  $\phi = \phi' = 300^\circ$  en que intervienen los protones del grupo acetoximetilo, lo que hubiera confirmado esta hipótesis. En cuanto a la influencia de los sustituyentes en C1 o C3 poco podemos decir. Tan solo que, de acuerdo con los cálculos FP-INDO realizados por nosotros, esta influencia debe ser positiva, o que caso de ser negativa debe ser mucho menor que la influencia de los sustituyentes electronegativos en C2. Los cálculos realizados por Barfield (11) para el 1-Fluoropropano confirman la primera hipótesis.



## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se han estudiado los espectros de Resonancia Magnética Nuclear protónica de los compuestos que a continuación se detallan, en disolución 0,37 M de acetona-d<sub>6</sub>: 3,4-di-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-L-eritro-pent-1-enitol, (I); 3,4-di-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-treo-pent-1-enitol, (II); 2-Acetoxi-3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-arabino-hex-1-enitol, (III); 3,4,6-tri-O-Acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-arabino-hex-1-enitol, (IV); 3,4,6-tri-O-Acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-lixo-hex-1-enitol, (V); 3,4,6-tri-O-Acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-ribo-hex-1-enitol, (VI) y 3,4,6-tri-O-Acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-xilo-hex-1-enitol, (VII).

El estudio de los espectros de cada uno de estos compuestos ha supuesto el análisis conjunto y convergente de los espectros de resonancia simple y de los de doble resonancia irradiando en las posiciones de los grupos acetilo y del protón H1, así como en algún caso, del estudio de los espectros de resonancia simple en disolución en benceno-d<sub>6</sub>. Dada la dificultad de abordar de partida los análisis de sistemas de 7 espines se ha procedido en todos los casos pertinentes a un análisis subespectral previo. Los espectros se obtuvieron de muestras degaseadas utilizando un Bruker-HX-90E operando en el modo FT (transformación de Fourier). El número de líneas medido para los sistemas de 6 espines fue de ~ 100 y para los de 7 espines ~150. La

resolución fué, en todos los casos, mejor que 0,25 Hz.

Se ha procedido sistemáticamente en lo que se refiere a la determinación de los signos de las distintas constantes de acoplamiento. Aceptando los signos de los acoplamientos bien determinados empíricamente, se determinaron los restantes por análisis subespectral, doble resonancia selectiva o acudiendo en último extremo a análisis independientes y eligiendo el conjunto final de acuerdo con la concordancia obtenida entre contornos observado y calculado.

Para el análisis de los espectros de RMN de los compuestos estudiados se ha utilizado como base el programa LAOCN 3 de Castellano y Bothner-by (5, 24). Se ha mejorado este programa incorporando la posibilidad de asignar pesos relativos a las frecuencias asignadas, lo que permite ponderar adecuadamente las líneas cuyas frecuencias aparecen bien definidas respecto a las que solapan con otras vecinas. También se ha añadido al programa la posibilidad de obtener la matriz de derivadas parciales de las frecuencias observadas con respecto a los parámetros magnéticos. Esta matriz se ha utilizado extensivamente en las etapas intermedias de los análisis, y ha resultado ser de suma utilidad en ese contexto. Se ha confeccionado asimismo un programa de cálculo, para obtener las coordenadas cartesianas de los átomos de estas moléculas, a partir de un conjunto de distancias y ángulos de enlace. Estas coordenadas son necesarias para los cálculos mecánicos y de orbitales moleculares que se han realizado.

Las constantes de acoplamiento obtenidas para los compuestos (I) a (VII) se han utilizado para la determinación de la conformación molecular que adoptan estos compuestos en disolución de acetona- $d_6$ . Una simple aplicación de la ecuación de Karplus, adaptada para fragmentos moleculares en carbohidratos, basta para confirmar que las conformaciones que pueden adoptar estos compuestos preferentemente son las de semisilla ( $H1$ ) y ( $1H$ ). Los acoplamientos observados para los distintos compuestos, que pueden considerarse análogos, por tener lugar entre protones con una misma disposición estereoquímica, muestran algunas diferencias entre sí así como también respecto a los acoplamientos que son de esperar para las conformaciones "estándar" de semisilla ( $H1$ ) y ( $1H$ ). Este hecho se interpreta como que cada uno de estos compuestos se encuentra sufriendo un equilibrio de interconversión entre las dos conformaciones de semisilla, estando las poblaciones de equilibrio desplazadas hacia uno u otro extremo y dependiendo este desplazamiento de las características estructurales peculiares de cada uno de los compuestos estudiados.

La determinación cuantitativa de las fracciones molares de las conformaciones de ( $H1$ ) y ( $1H$ ) para los compuestos (I) a (VII) requiere una elección previa de las constantes de acoplamiento "puras" ( $H1$ ) y ( $1H$ ). Con este fin, se ha elaborado un programa de cálculo, GLIC, que permite, con base en un tratamiento de mínimos cuadrados, obtener simultáneamente estos acoplamientos y las fracciones

molares de (H1) y (1H), a partir de un ajuste de los acoplamientos observados y una vez que se han identificado previamente los acoplamientos que en las distintas moléculas presentan disposiciones estereoquímicas análogas.

Se han obtenido y analizado los espectros de RMN de estas muestras a 5 temperaturas distintas en el intervalo comprendido entre  $-25^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ . Para los compuestos que forman sistemas de 6 espines se han llevado a cabo análisis completos para cada una de las temperaturas estudiadas. De los espectros de los restantes compuestos se han obtenido los acoplamientos con base en las relaciones de dependencia, dados por la matriz a que anteriormente se ha aludido, entre acoplamientos y desdoblamientos. Utilizando los acoplamientos elegidos para las dos formas de semisilla, se han determinado los valores de la entalpía y la entropía correspondientes a los equilibrios de interconversión entre las dos conformaciones de semisilla. Con propósitos de confirmar la consistencia interna de los resultados se confeccionó un nuevo programa análogo al descrito más arriba, que proporciona los valores de  $\Delta H^{\circ}$  y  $\Delta S^{\circ}$ , para cada equilibrio considerado, permitiéndose además variar los acoplamientos elegidos para cada conformación "pura". Los resultados obtenidos son muy coherentes.

Se han realizado cálculos mecánicos mediante el programa, CONF, confeccionado especialmente por nosotros para tratar de comprobar la eficacia de estos métodos, que incluyen fundamentalmente una función potencial de inter-

acción entre átomos no enlazados, para predecir las conformaciones más estables.

Se han realizado asimismo cálculos de constantes de acoplamiento protón-protón por el método de perturbaciones finitas (FP) dentro de la aproximación INDO de la teoría de orbitales moleculares. Los resultados obtenidos se comparan con las constantes observadas y se discute la influencia sobre los acoplamientos de la disposición estereoquímica de los protones, la presencia de sustituyentes y su orientación relativa respecto a los enlaces por los que transcurre el acoplamiento.

Como resultado de estos estudios se han obtenido las siguientes conclusiones:

1. Las modificaciones introducidas en el programa LAOCN 3 contribuyen a mejorar la eficacia de dicho programa en el proceso de análisis de espectros complejos de RMN, proporcionando un medio para sistematizar el refinamiento de la elección inicial de parámetros y para conseguir un más perfecto ajuste entre los espectros observado y calculado.
2. Mediante la utilización del programa COOR, es posible calcular las coordenadas cartesianas de los átomos para cualquier conformación posible de hexaciclos insaturados asimétricos, partiendo de un conjunto de distancias y ángulos de enlace.
3. Mediante la utilización de los programas GLIC (o

ENER) es posible calcular simultáneamente los parámetros magnéticos de dos conformaciones puras y las fracciones molares de ambas (o las entalpías y entropías del equilibrio de interconversión) a partir de los parámetros observados de una o varias moléculas relacionadas que se encuentran sufriendo un equilibrio rápido de interconversión entre ambas conformaciones.

4. Los parámetros magnéticos protónicos de los compuestos (I) a (VII) a temperatura ambiente son los dados en las Tablas 1 y 3 a 8. Los parámetros magnéticos de estos compuestos a temperaturas comprendidas entre  $-25^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$  son los dados en las Tablas 9 a 12.
5. La conformación que preferentemente adopta cada uno de estos compuestos es la siguiente: (I), (IV), (V), (VI) y (VII) la de semisilla(H1) y (II) y (III) la de semisilla (1H). Una rápida estimación cualitativa de esta preferencia puede hacerse, principalmente, a partir de los valores que adoptan las constantes de acoplamiento  $^3J_{23}$ ,  $^4J_{24}$  y  $^3J_{45}$ .
6. La variación observada para las constantes de acoplamiento en función de la temperatura demuestra la existencia, en todos los casos, de equilibrios de interconversión entre las dos formas puras de semisilla. Las conclusiones obtenidas por Chalmers y Hall (34) respecto a las eventuales deformaciones

que deben sufrir las conformaciones preferidas de semisilla no son válidas.

7. Las constantes de acoplamiento correspondientes a cada una de las dos conformaciones puras de semisilla H1 y 1H son las dadas en la Tabla 15. Los acoplamientos obtenidos confirman muchas de las tendencias conocidas empíricamente, tales como su dependencia respecto al ángulo diedro formado por los enlaces C-H involucrados en el acoplamiento (acoplamientos vecinales) y respecto a la electronegatividad y orientación de sustituyentes (acoplamientos vecinales o geminales). Efectos no descritos han podido ser deducidos de estos conjuntos de acoplamientos, de entre los que merece citarse, la influencia de la orientación del sustituyente en el carbono central sobre los acoplamientos a través de cuatro enlaces.
8. Los incrementos de energía libre ( $\Delta G^\circ$ ), entalpía ( $\Delta H^\circ$ ) y entropía ( $\Delta S^\circ$ ), a 25 °C, para los equilibrios de interconversión entre las dos conformaciones de semisilla (H1) y (1H), para los compuestos (I) a (VII) son los dados en las Tablas 17 y 18.
9. El término  $-T\Delta S^\circ$  determina la posición del equilibrio de interconversión conformacional, en los compuestos (I) y (IV). En los equilibrios de los

restantes compuestos, la influencia de este término no es despreciable.

10. Entre los efectos que contribuyen a determinar la conformación que preferentemente adoptan estos compuestos se encuentran los siguientes: ausencia de interacciones del tipo 1,3-sin-diaxial entre grupos  $\text{AcO-}$  y  $\text{AcOCH}_2-$ , así como entre  $\text{H-}$  y  $\text{AcOCH}_2-$ ; ausencia de interacciones del tipo 1,2-ecuatorial-ecuatorial y tendencia de los grupos  $\text{AcO-}$  en C3 (efecto alílico) y C4 a adoptar, respectivamente, una orientación pseudoaxial y axial.
11. Las fracciones molares de los rotámeros originados por rotación del grupo acetoximetilo en torno al enlace C5-C6 son las dadas en la Tabla 21. La configuración del grupo acetoxilo en el carbono C4 es el factor de mayor importancia en la determinación del rotámero favorecido.
12. Las constantes de acoplamiento de largo alcance entre los protones H6 y H7 del grupo acetoximetilo con otros protones del anillo de dihidropirano son las dadas en la Tabla 22. Estos resultados son de gran importancia por ser la primera vez que dichas constantes se han detectado y proporcionan un medio inequívoco de la asignación relativa de los protones H6 y H7.
13. La aplicación de métodos mecánicos que incluyen



sólo una función potencial de interacción entre átomos no enlazados no resulta útil para describir la conformación molecular adoptada por los compuestos estudiados en este trabajo. Los resultados que se obtienen dependen en gran medida del tipo de función y de la parametrización que se escojan.

14. El método de perturbaciones finitas (FP) para el cálculo de acoplamientos protón-protón, dentro del esquema INDO de la teoría de OM, reproduce las tendencias observadas empíricamente respecto a la dependencia de los acoplamientos vecinales con la orientación de sustituyentes, en fragmentos etánicos monosustituídos, si bien sobrevalora sus efectos. Para etanos polisustituídos, los acoplamientos calculados mediante este método pueden reproducirse aceptablemente sumando adecuadamente los efectos de cada sustituyente.
15. El método de FP-INDO reproduce satisfactoriamente gran parte de las tendencias que muestran las constantes geminales y vecinales observadas en los glicales acetilados, si bien los valores reales obtenidos para las geminales y las vecinales  $^3J$  ( $\phi = 180^\circ$ ) defieren notablemente de las observadas. Algunas de las dependencias estereoquímicas observadas en los acoplamientos de largo alcance presentes en estos compuestos son también reprodu-

cidas por dicho método, si bien dado el mayor número de variables presentes, una contrastación de la validez de este método en el cálculo de las constantes de acoplamiento de largo alcance requeriría el descender a sistemas modelo más sencillos.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) P.L. CORIO, "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance", Academic Press, New York, 1967.
- (2) R.A. HOFFMANN, S. FORSEN y B. GESTBLOM, "Analysis of NMR Spectra", en "NMR Basic Principles and Progress", P. DIEHL, E. FLUCK y R. KOSFELD, editores, Volumen 5, Springer, New York, 1971.
- (3) P. DIEHL, R.K. HARRIS y R.G. JONES, "Subspectral Analysis", en "Progress in NMR Spectroscopy", J.W. EMSLEY, J. FENEY y L.H. SUTCLIFFE editores, Volumen 3, Pergamon Press, Oxford, 1967.
- (4) J.D. SWALLEN y C.A. REILLY, J. Chem. Phys. 37,21(1962).
- (5) S.M. CASTELLANO y A.A. BOTHNER-BY en "Computer Programs for Chemistry", D.F. DE TAR editor, Volumen 1, Benjamin, New York, 1968.
- (6) C.W. HAIGH en "Annual Reports on NMR Spectroscopy", E.F. MOONEY, editor, Volumen 4, Academic Press, London, 1971.
- (7) M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 30,11(1959).
- (8) M. KARPLUS, J. Am. Chem. Soc., 85,2870(1963).
- (9) K.G.R. PACHLER, Tetrahedron, 27,187(1971).
- (10) M. BARFIELD, J. Chem. Phys., 41,3825(1964).
- (11) M. BARFIELD, J. Am. Chem. Soc., 93,1066(1971).
- (12) J.M. LEHN en "Conformational Analysis", G. Chimdoglu editor, Academic Press, New York, 1971.
- (13) J. REISSE en "Conformational Analysis", G. Chimdoglu editor, Academic Press, New York, 1971.

- (14) J.E. WILLIAMS, P.J. STANG y P. von R. SCHLEYER,  
Ann. Rev. Phys. Chem.,19,531(1968).
- (15) S. CALIFANO, Pure. Appl. Chem.,18,353(1969).
- (16) J.D. MEMORY, "Quantum Theory of Magnetic Resonance  
Parameters", Mc Graw Hill, New York, 1968.
- (17) J.A. POPLÉ, J.W. Mc IVER, Jr. y N.S. OSTLUND,  
J. Chem. Phys.,49,2965(1968).
- (18) N.F. RAMSEY, Phys. Rev.,91,303(1953).
- (19) H.M. Mc CONELL, J. Chem. Phys.,24,460(1959).
- (20) M. KARPLUS, J. Chem. Phys.,30,6(1959).
- (21) J.A. POPLÉ y D.P. SANTRY, Mol. Phys.,8,1(1964).
- (22) M. BARFIELD, J. Chem. Phys.,44,1836(1966).
- (23) J.A. POPLÉ, J.W. Mc IVER, Jr. y N.S. OSTLUND,  
J. Chem. Phys.,49,2960(1968).
- (24) A.A. BOTHNER-BY y S.M. CASTELLANO, Q.C.P.E., programa 111.
- (25) C.G.J. JACOBI, J. Reine Angew. Math.,30,51(1846).
- (26) E.J. COREY y R.A. SNEEN, J. Am. Chem. Soc.,77,2505(1955).
- (27) J.F. CHIANG y S.H. BAUER, J. Am. Chem. Soc.,91,1898(1969).
- (28) P. CAHILL, L.P. GOLD y N.L. OWEN, J. Chem. Phys.,  
48,1620(1968).
- (29) R. PAUNCZ y D. GINSBURG, Tetrahedron,9,40(1960).
- (30) A.I. KITAIGORODSKY, Tetrahedron,14,230(1961).
- (31) P.R. SUNDARAJAN y V.S.R. RAO, Tetrahedron,  
24,289(1968).
- (32) K.S. VIJAYALAKSHMI y V.S.R. RAO, Carbohydrate Res.,  
22,413(1972).
- (33) E.W. GARBISCH, Jr., B.L. HAWKS y K.D. MCKAY en "Confor-  
mational Analysis", G. C. Chiurdoglu editor, Academic  
Press, New York, 1971.

- (34) A.A. CHALMERS y R.H. HALL, J. Chem. Soc. Perkin II, 728 (1974).
- (35) R.J. FERRIER, G.H. SANKLEY y W.G. OVEREND, J. Chem. Soc., 2830 (1965).
- (36) L.D. HALL y L.F. JOHNSON, Tetrahedron, 20, 883 (1963).
- (37) I. LUNDT y C. PEDERSEN, Acta Chem. Scand. 25, 2749 (1971).
- (38) R. DUERST y A. MERBACH, Res. Sci. Inst., 36, 1896 (1965).
- (39) E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.G. ANGYAL y G.A. MORRISON, "Conformational Analysis", Interscience Pub, N.Y. 1965.
- (40) L.D. HALL, Advan. Carbohyd. Chem., 19, 51 (1964).
- (41) R.C. LORD, T.C. ROUNDS y T. UEDA, J. Chem. Phys., 57, 2572 (1972).
- (42) R.H. LARKIN y R.C. LORD, J. Am. Chem. Soc., 95, 5129 (1973).
- (43) I.O. SUTHERLAND, "The Investigation of the Kinetic of Conformational Changes by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" en "Annual Reports on NMR Spectroscopy", E.F. Mooney editor, Volumen 6, Oxford, 1971.
- (44) P.L. DURETTE y D. HORTON, Org. Magn. Resonance, 3, 417 (1971).
- (45) E.W. GARBISCH, J. Am. Chem. Soc., 86, 5561 (1964).
- (46) A. De BEER, Org. Magn. Resonance, 5, 7 (1973).
- (47) R.U. LEMIEUX, E. FRAGA y K.A. WATANABE, Can. J. Chem., 46, 61 (1968).
- (48) R.J. ABRAHAM y G. GATTI, J. Chem. Soc., (B), 961 (1969).
- (49) L. PHILLIPS y V. WRAY, J. Chem. Soc., Perkin II, 536 (1972).
- (50) R.J. ABRAHAM, M.A. COOPER, T.M. SIVERNS, P.F. SWINTON y H.G. WEDER, Org. Magn. Resonance, 6, 331 (1974).
- (51) M.L. HUGGINS, J. Am. Chem. Soc., 75, 4123 (1953).
- (52) D.H. WILLIAMS y N.S. BHACCA, J. Am. Chem. Soc., 86, 2742 (1964).

- (53) O. ACHMATOWICZ, M. CHMIELEWSKI, L. ZURCZAK, L. KOZERSKI y A. ZAMOJSKI, *Org. Magn. Resonance*, 4,537(1972).
- (54) K.S. PITZER, "Quantum Mechanics", pág. 239, Prentice-Hall, New York, 1953.
- (55) R.J. FERRIER y G.H. SANKEY, *J. Chem. Soc. (C)*, 2345(1966).
- (56) A.A.BOTHNER-BY y C.NAAR-COLIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 84,743(1962).
- (57) J. LOPEZ DE LERMA, S. MARTINEZ-CARRERA y S. GARCIA-BLANCO, *Acta Cryst.*, B29,537(1973).
- (58) T.L. HILL, *J. Chem. Phys.*, 16,399(1948).
- (59) N.L. ALLINGER, M.A. DAROGE y R.B. HERRMANN, *J. Org. Chem.*, 26,3626(1961).
- (60) N.L. ALLINGER, W.SZKRYBALO, *J. Org. Chem.*, 27,4601(1962).
- (61) R.V. LEMIEUX y J.C. MARTIN, *Carbohydr. Res.*, 13,139(1970).
- (62) K.G.R. PACHLER, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1936(1972).
- (63) N.S. OSTLUND, Q.C.P.E., programa 224.
- (64) G. KOTOWICZ y R.V. LEMIEUX, *Chem. Rev.*, 73,669(1973).
- (65) J.A. POPLÉ y A.A. BOTHNER-BY, *J. Chem. Phys.*, 42,1339(1965).
- (66) E.W. GARBISCH y M.G. GRIFFITH, *J. Am. Chem. Soc.*, 90,6543(1968).
- (67) G.E. MACIEL, J.W. McIVER, Jr., N.S. OSTLUND y J.A. POPLÉ, *J. Am. Chem. Soc.*, 92,4151(1970).
- (68) B. BAK, T. NIELSON, J. RASTRUP-ANDERSEN y M. SCHOTTLANDER, *Spectrochim. Acta*, 18,741(1962).
- (69) E.F.L. ANET, *Carbohydr. Res.*, 1,348(1969).
- (70) G.E. MACIEL, J.W. McIVER, Jr., N.S. OSTLUND y J.A. POPLÉ, *J. Am. Chem. Soc.*, 92,4497(1970).
- (71) M. KARPLUS, *J. Chem. Phys.*, 33,1842(1960).
- (72) N.S. OSTLUND y M.J. PRUNISKY, *J. Magn. Resonance*, 15,549(1974).
- (73) M. BARFIELD y B. CHAKRABARTI, *Chem. Rev.*, 69,757(1969).
- (74) P.R. CAREY y R. DITCHFIELD, *Mol. Phys.*, 15,515(1968).